

REPUBLIQUE DU BENIN

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES

DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ANIMALE

01 BP 5706 Cotonou Bénin

Tel: (00229) 97 44 29 06/ (00229) 95 07 68 87

Email : melanieahokpe@yahoo.fr

Conseil Africain et Malgache pour l'Enseignement Supérieur

(C.A.M.E.S.)

EXEMPLAIRES DE THESE DE DOCTORAT

Candidature à la liste d'Aptitude aux Fonctions de:

MAÎTRE DE CONFERENCES

CTS: Sciences Naturelles et Agronomie

Dr Angèle Mélanie AHOKPE

Maître-Assistant

Session : 2016



UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI
FACULTE DES LETTRES, ARTS ET SCIENCES HUMAINES
ECOLE DOCTORALE PLURIDISCIPLINAIRE « ESPACES CULTURES, ET DEVELOPPEMENT »
LABORATOIRE DE BIOMEMBRANES ET SIGNALISATION CELLULAIRE



Année : 2009-2010

THESE DE DOCTORAT

Discipline : Biologie

Spécialité: Biochimie / Endocrinologie

Présentée par :

Angèle Mélanie AHOKPE

TROUBLES DUS AUX DÉSORDRES IODÉS AU BÉNIN

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT UNIQUE DE L'UNIVERSITE
D'ABOMEY-CALAVI

Soutenu publiquement le : 09 Décembre 2010

Devant le jury composé de :

Président:	Simon AKPONA, Professeur Titulaire	Université de Parakou (Bénin)
Rapporteur :	Hyacinthe AHISSOU, Maître de Conférences	Université d'Abomey-Calavi (Bénin)
Rapporteur :	Boy Otchom BRAHIM, Maître de Conférences	Université de N'Djaména (Tchad)
Rapporteur :	Yaovi Agbékponou AMEYAPOH, Maître de Conférences	Université de Lomé (Togo)
Examineur :	Frédéric LOKO, Maître de Conférences	Université d'Abomey-Calavi (Bénin)
Directeur de thèse :	Alphonse SEZAN, Maître de Conférences	Université d'Abomey-Calavi (Bénin)

TABLE DES MATIERES	PAGES
Dédicaces.....	iii
Remerciements.....	iv
Résumé.....	viii
Abréviations.....	ix
Listes des figures et des tableaux.....	xi
Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités.....	3
1.1 Embryologie.....	3
1.2 Morphologie.....	4
1.2.1 Anatomie.....	4
1.2.2 Microanatomie.....	5
1.2.3 Physiologie de la glande	6
1.2.3.1 Captation de l'iode.....	7
1.2.3.2 Structure et synthèse de la Thyroglobuline	7
1.2.3.3 Incorporation de l'iodure et couplage.....	8
1.2.3.4 Endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion et transport des hormones thyroïdiennes.....	9
1.3 Principales fonctions des hormones thyroïdiennes.....	10
1.4 Régulation et contrôle de la fonction thyroïdiennes.....	11
1.1.5 Goitre et carence iodée.....	15
1.5.1 Goitre.....	15
1.5.2 Carence iodée.....	16
1.6 Mécanisme d'action des principales substances goitrigènes.....	22
1.6.1 Thiocyanates et dérivés.....	24

1.6.2	Disulphides.....	25
1.6.3	Flavonoïdes.....	25
1.6.4	Dérivés phénoliques.....	25
1.6.5	Pyridines.....	26
1.6.6	Phtalates.....	26
1.6.7	Hydrocarbures polycycliques aromatiques.....	26
1.6.8	Biphényles bromés et chlorés.....	26
1.6.9	Composés organochlorés.....	22
1.6.10	Composés anorganiques.....	27
Chapitre II : Etudes réalisées sur la glande thyroïde.....		30
2.1	Troubles de la carence iodée.....	30
	Publication N°1.....	35
2.2	Perturbations thyroïdiennes.....	48
2.2.1	Perturbations thyroïdiennes dans la ville de Tanguiéta.....	48
	Publication N°2.....	51
2.2.2	Perturbations thyroïdiennes néonatales dans la ville de Cotonou	59
2.3	Implication des goitrigènes d'origine alimentaire.....	60
	Publication N°3.....	62
	Publication N°4 (soumis à Dakar Médical).....	70
Conclusion générale.....		88
Suggestions.....		89
Bibliographies.....		91
Annexe		

DÉDICACES

- A Dieu Tout Puissant, mon Créateur

En action de grâce pour tous les bienfaits que tu ne cesses de me faire

Ton concours et ton assistance permanents à mon égard ont permis de réaliser le présent travail.

Gloire, Honneur, Magnificence te soient rendus sur terre et au plus haut des cieux.

Alléluia.

- A mes feux père Marcellin AHOKPE et mère Marguérite DAHOUNLITON, que le sort a arrachés précocement les empêchant de jouir des fruits des maints sacrifices consentis à mon égard.

Puissent vos âmes reposer en paix et que vous continuez de guider mes pas.

In mémorium

- Au Chef de la collectivité AHOKPE,
A mon grand frère Moïse AHOKPE, ma grande sœur Albertine KANGBETO et à tous mes autres frères et sœurs,

Pour tous les efforts consentis à mon égard et les bons conseils qu'ils ne cessent de me prodiguer.

- A mes enfants, mes neveux et nièces, mes cousins et cousines, mes petits fils, mes beaux frères et mes belles sœurs,

Pour leurs nombreux sacrifices et leur patience.

- A Messieurs Léon FIOGBE, Théodore ADJIDOMEY et ses femmes, Félix AHOUANDOGBO, Ignace BOCOVO, Jean HOUNDONOUGBO,

Pour vos conseils et soutiens

Profonde reconnaissance.

REMERCIEMENTS

- Au Professeur Simon AKPONA, Recteur de l'Université de Parakou.

Malgré vos multiples responsabilités vous n'avez ménagé aucun effort pour que ce travail soit une réalité.

Aussi vous avez accepté la présidence de ce jury.

Je vous remercie très sincèrement.

- A tous les membres de jury:

Professeur Hyacinthe AHISSOU, Professeur Otchon Boy BRAHIM et Professeur Yaovi Agbékponou AMEYAPOH qui ont accepté la tâche pénible d'être Rapporteurs de cette thèse.

Professeur Frédéric Loko pour avoir accepté d'examiner ce travail.

- Au Professeur Michel BOKO, Professeur titulaire de Climatologie à la FLASH/UAC,

Pour m'avoir acceptée dans l'Ecole Doctorale Pluridisciplinaire. Recevez mes Sincères remerciements.

- A tous les Enseignants de l'Ecole Doctorale,

En reconnaissance de l'enseignement de qualité que vous nous avez dispensé.

Sincères remerciements.

- Au Professeur Raphaël DARBOUX, Professeur titulaire d'histologie à la FSS et Vice Recteur de l'Université d'Abomey-Calavi,

Pour m'avoir acceptée dans le Laboratoire d'Histologie pour les recherches de ce travail

Profonde gratitude

- Aux Professeurs Agrégés Flore GANGBO, Anatole LALEYE, Léonard FOURN et Michel MAKOUTODE,

Pour leurs soutiens

Sincères remerciements

- Au Professeur Alphonse SEZAN,

Vous avez été le pionnier de ce travail qui est entièrement réalisé dans votre laboratoire. Votre rigueur, votre efficacité et votre persévérance m'ont été très indispensables.

Je vous remercie très sincèrement sans oublier votre épouse Dominique COOVI pour son soutien indéfectible.

- A tous les Professeurs de Laboratoire de Biochimie: Ambaliou SANNI Moutairou KABIROU, do REGO Pierrette, Lucie AYI, Hyacinthe AHISSOU, Patrik EDORH, Lamine BABA-MOUSSA, Abel AYEDOUN et à toutes les personnes ressources.

Pour votre constante sollicitude à la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

- Aux Professeurs Jacques SETONDJI, Nestor HOUNWANOU, Daman Ibrahim KORA et à tous ceux qui, chemin faisant, m'ont quittée.

In mémorium.

- A tous les Professeurs de la FAST en particulier ceux du département de Physiologie Animale,

Pour votre soutien. Sincères remerciements

- A Madame Béatrice COOVI, Secrétaire à la FAST/UAC,

Pour m'avoir aidée à continuer favorablement ce travail avec le professeur A. SEZAN.

Soyez assurée de mon estime et de ma profonde gratitude.

- A toute la famille COOVI,

Pour leurs soutiens et assistances spirituels

Sincères remerciements

- Au Conseil National des Femmes Célestes du Bénin et sa Présidente, la Supérieure Maman Andréa AMOUSSOU, son Supérieur évangéliste Christophe BIAHOU,

Pour leurs soutiens et assistances spirituels.

Profonde gratitude.

- Au Docteur Sidonie HEDIBLE et son époux Cyr SONON,

Pour vos soutiens et conseils.

Sincères remerciements.

- A mes collègues de laboratoire,

Mesdames Elisabeth MEHOU, Sévérine TONATO, Elisabeth AZEHOUN-PAZOU, Flavie DOMINGO-PINCON, Nicole CRINOT, Messieurs Gilbert AHOIGNAN, Richard FEHICHITAN, Nicodème CHABI, Armand AGLOBOE, Hilaire SOGLO, Urbain KASSEHIN, Blaise FAGLA, Pascal ATCHADE, Marius ADJAGBA, Arsène DANSI BOCO, Fabrice TALEHOU, Honoré da-ZOCLANCLOUNON, Constant DJOKPE,

Pour votre soutien moral et vos conseils dans la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

- A mes collègues de Promotion,

En souvenir des moments de peines et de joies consentis ensemble durant cette formation.

Profond attachement.

- A Mesdames Philomène AMOUSSOUGA née d'OLIVEIRA, Elisabeth BOKO née d'OLIVEIRA Secrétaire au Rectorat à l'UAC, Christiane FALADE

Pour votre soutien moral

Profonde gratitude

- A toutes les secrétaires du Professeur A. SEZAN, Flavia HOUNWANOU, Essé AGOSSOU

Pour leur contribution.

Sincères remerciements.

- A Messieurs Ganiou YESSOUFOU, Victorin AZEHOUN-PAZOU et toute l'équipe du laboratoire de Biomembrane et signalisation cellulaires du professeur SEZAN,

Pour leur contribution

Profonde gratitude

- A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail,

Sincères remerciements

RÉSUMÉ

Le dosage de l'iode dans certaines sources d'eau du département des Collines montre en général une diminution du taux d'iode ($44\mu\text{g/L}$) par rapport au taux normal qui est de $150\mu\text{g/L}$ selon l'OMS. Le sol, d'après les études est pauvre en iode et les habitants ayant un taux d'iodurie bas sont soumis à une perturbation permanente du fonctionnement de la glande thyroïde (Publication N°1: Alphonse SEZAN, Mélanie AHOKPE, Simon AKPONA. **2009**. - **Troubles dus aux carences iodés au Bénin**. Int. J. Biol. Chem.). Le travail réalisé sur les perturbations thyroïdiennes montre que la ville de Tanguiéta (Bénin) à travers les dosages de T3 et T4 donne respectivement chez les deux sexes 32% dans la population masculine et 46% dans la population féminine sur les 320 prélèvements obtenus. (Publication N°2: SEZAN A., GANGBO F., SENOU M., AHOKPE M. AGOSSOU E., AKPONA S. **2009**. - **Perturbations thyroïdiennes dans la région à risque de Tanguiéta**. J. Soc. Biol. Clin.; N° 013; 5-11.

Les nouveau-nés au Sud du Bénin (Cotonou) pour tout sexe confondu, présentent 28,81% d'hypothyroïdie, 2,26% d'hyperthyroïdie et 68,93% d'euthyroïdies. L'hypothyroïdie obtenue est probablement due à un transfert de l'Ac anti Tg d'origine maternelle pendant la gestation dans les 73,33% des cas. L'hyperthyroïdie observée dans ce cas est habituellement due au passage transplacentaire des immunoglobulines anti TSH. (Publication N°4 : KONOU A., YESSOUFOU G., AGOSSOU E., AHOKPE M., BABA-MOUSSA L., SEZAN A. **2009**. **Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales**. (soumise à Dakar médical).

L'étude de l'implication des aliments goitrigènes (cas du manioc) pour la production de peroxyde d'hydrogène a permis de constater que l'extrait de manioc sur la thyroïde entraîne une augmentation brusque de H_2O_2 qui se stabilise par la suite. (Publication N°3: SEZAN Alphonse, GANGBO Flore, AHOKPE Mélanie, AGOSSOU A. Essé, AKPONA Simon. **2009** – **Implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde: cas du manioc dans la production du H_2O_2** . J. Rech. Sci. Univ. Lomé (Togo).

ABRÉVIATIONS

Ac :	Anticorps
AIT :	Apical Iodide Transporteur
AMPc :	Adénosine Monophosphate cyclique
ARNm :	Acide Ribonucléique messenger
ATP :	Adénosine Triphosphate
Ca ⁺ :	Calcium
DAG :	Diacétylglycol
DDE :	Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT:	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DIT:	3,5-diiodothyronine
DNP:	2-4 Dinitrophénol
Duox :	Dual oxydase
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
FAD :	Flavoadénine dinucléotide
FAO:	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FAST:	Faculté des Sciences et Techniques
FLASH:	Faculté des Lettres Arts et Sciences Humaines
FMN :	Flavoadénine mononucléotide
FSS :	Faculté des Sciences et de la Santé
H ⁺ :	Proton
H ₂ O ₂ :	Peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée
I ₂ :	Iode
I :	Iodure
ICCIDD:	International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders
IEC:	Information Education et Communication
Ig:	Immunoglobuline
IP ₃ :	Inositol 1,4,5 triphosphate

ISBA:	Institut des Sciences Biomédicales Appliquées
K ⁺ :	ion potassium
KDa :	Kilo Dalton
LDL:	Low Density Lipoprotein
MIT:	Moniodothyronine
Na ⁺ :	ion sodium
NaCl :	Chlorure de sodium
NAD(P) :	Nicotinamide Adénine Dinucléo (Phosphate)
NIS :	Natrium Iodide Symporter
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PD :	Pendrine
pHi :	pH isoionique
PIP ₂ :	Phosphatidylinositol 4,5 biphosphate
PKC :	Protein Kinase C
PLC :	Phospholipase C
PVC:	Chlorure de Polyvinyle
RE :	Réticulum Endoplasmique
S :	Svedberg
T ₃ :	3,5,3' -Tiodothyronine
T ₄ :	3,5,3'5'- Tétraiodothyronine ou thyroxine
TBPA :	Thyroxin-binding-prealbumin
TDCI :	Troubles dus à la carence iodée
Tg :	Thyroglobuline
TPO:	Thyroperoxydase
TRH:	Thyrotropin Realing Hormon
TSH:	Thyroid Stimulating Hormon
UAC:	Université d'Abomey-Calavi
UNICEF:	United Nations of International Children's Emergency Fund
WHO:	World Health Organisation

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

THYROÏDE

Figure N°1 : Situation anatomique de la glande thyroïde

Figure N°2 : Follicules thyroïdiens normaux

Figure N°3 : Différentes étapes de la synthèse hormonale

Figure N°4 : Régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Figure N°5: Expression visible du goitre

Figure N°6 : Carte géographique du Bénin montrant les zones d'étude

Figure N°7: Carte géographique du département des Collines : site de prélèvement d'eau (site1)

Figure N°8 : Carte géographique du département des Collines: site de prélèvement d'urine (site2)

Figure N°9: Carte géographique du département de l'Atacora montrant les sites de prélèvements sanguins

TABLEAUX

Tableau N°I : Apport en iode recommandé par l'OMS ($\mu\text{g}/\text{jour}$)

Tableau N°II : Troubles dus à la carence en iode

Tableau N°III: Environnement et Thyroïde. Principales sources de substances actives sur la thyroïde

Tableau N°IV: Sites d'action thyroïdienne des principales substances goitrigènes

Tableau N°V: Principaux composés goitrigènes ou antithyroïdiens in vivo chez l'animal

Tableau N°VI: Principaux composés goitrigènes ou antithyroïdiens chez l'homme

INTRODUCTION

Les perturbations thyroïdiennes dues généralement aux troubles de la carence en iode, prennent des proportions inquiétantes ces dernières années. Elles sévissent dans le monde surtout dans les pays en voie de développement constituant ainsi un véritable problème de santé publique. Elles touchent environ 1.6 milliards de personnes et provoquent d'énormes conséquences sur la santé des populations [Leclère J. et al., 2001].

La République du Bénin n'échappe pas à ce phénomène. Les régions du Centre (département du Zou et des Collines) et du Nord (Septentrion) constituent les foyers à risque.

La problématique de la manifestation spectaculaire des perturbations thyroïdiennes dues aux troubles de la carence en iode est le goitre endémique. Ce mal prend de l'ampleur ces dernières années au Bénin en particulier dans les départements pré-cités.

Pour remédier à ce mal, des campagnes systématiques de distribution de sel iodé sont organisées par le ministère de la santé publique sur tout le territoire national du Bénin. Car le rôle des facteurs distincts de la déficience iodée a été suspecté en raison du fait qu'il peut exister de goitre dans les régions sans déficience iodée et qu'inversement il n'existe pas de goitre dans les régions sévèrement carencées en iode [Leclère J. et al., 2001].

Malgré les progrès mesurables à la supplémentation des aliments en iode à travers son iodation systématique du sel de cuisine, le mal n'est pas totalement enravé. On estime que près de 200 millions de personnes dans le monde portent encore à des degrés divers les séquelles liées à ces troubles [Leclère J. et al., 2001].

Notre pays le Bénin, continue de noter ces anomalies dans certaines couches de nos populations [Sagbohan M. V., 2001].

L'implication de l'iode dans les maladies induites par la carence en iode amène à suspecter que la consommation des aliments goitrigènes, par exemple le manioc, une culture très appréciée pour ses racines et qui entre dans l'alimentation quotidienne de nombreuses

populations, surtout africaines, peut-être aussi dans certaines mesures, à l'origine des perturbations thyroïdiennes [Gaitan E., 1990].

Dans le souci d'établir un profil réel des troubles liés à la carence en iode, nous préconisons d'une part, déterminer le taux d'iode dans quelques sources d'eau du département des Collines et dans les urines de quelques populations de la région ; d'autre part, évaluer le taux de perturbations thyroïdiennes et apprécier l'effet de l'extrait de manioc sur le peroxyde d'hydrogène. Ceci nous amène à fixer les objectifs suivants :

- Objectif général

Etudier les causes de perturbations thyroïdiennes chez certaines couches de la population du Bénin.

- Objectifs spécifiques :

- Mesurer la teneur de l'iode dans les eaux des zones endémiques goitreuses et dans les urines des habitants.
- Evaluer la fréquence des perturbations thyroïdiennes sur la population adulte de Tanguiéta.
- Etudier la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales dans la ville de Cotonou.
- Analyser l'impact de l'extrait de manioc amer sur la production de peroxyde d'hydrogène.

Le profil réel des problèmes liés aux troubles de la carence iodée en vue d'améliorer la santé des populations nous a amené à porter notre intérêt sur le phénomène en choisissant le thème intitulé :

“Troubles dus aux désordres iodés au Bénin”

Le travail que nous avons réalisé et qui a donné lieu à des publications s'articule autour de deux chapitres :

- le premier expose les généralités ;
- le deuxième porte sur les études réalisées.

CHAPITRE I: GENERALITES

La glande thyroïde est une glande endocrine dont le mécanisme d'action est mieux connu de nos jours grâce aux nombreux travaux dont elle fait l'objet dans le monde. Elle possède la capacité de séquestrer l'iode, en iodant une protéine, la thyroglobuline et ce faisant d'être la source unique d'hormones (T_3 et T_4) dont le rôle est double : morphogénétique (développement embryologique et post-natal) et métabolique (calorigénèse et fonctionnement des cellules excitables) [Baillet J., 1992].

1.1 - Embryologie

La thyroïde commence son développement vers le 17^e jour de la vie fœtale, à partir du plancher de l'intestin pharyngien (primitif), au milieu des ébauches linguales ; elle apparaît sous forme d'un amas cellulaire plein entre le premier et le deuxième renflements de la langue en un point qui deviendra le « foramen caecum ».

L'ébauche glandulaire forme un cordon épithélial qui se creuse en un canal dont l'extrémité inférieure atteint le siège définitif de la glande aux environs de la septième semaine. La glande s'étale alors transversalement en deux lobes trachéaux. L'activité fonctionnelle de la glande devient manifeste au troisième mois. [Leclère J. et al., 2001; Marieb E., 1999].

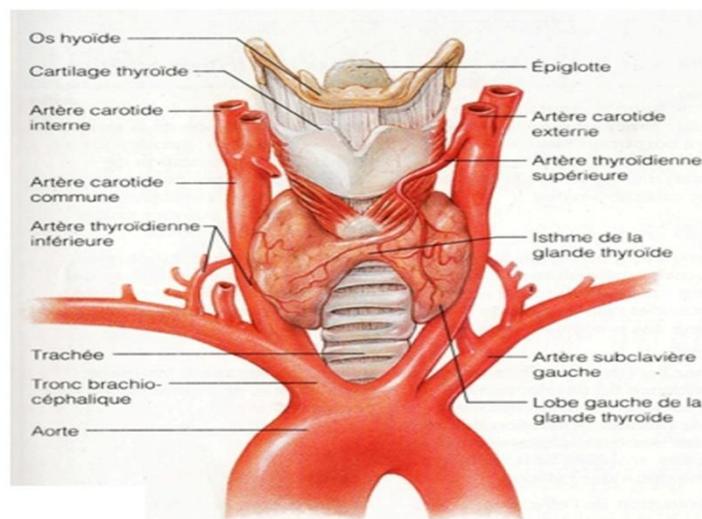
1.2 - Morphologie

1.2.1 - Anatomie macroscopique de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande située dans la région cervicale antérieure du cou, contre le larynx et la partie supérieure de la trachée. Elle est en forme de H avec deux lobes verticaux reliés par un isthme horizontal ; cet isthme se superpose aux 2^e et 3^e anneaux trachéaux.

Chez l'adulte normal, chaque lobe latéral mesure 5cm de long, 3 à 4 cm de large et 2 à 3 cm d'épaisseur. La glande pèse en moyenne 15 à 20 g. Le lobe droit est plus volumineux que le lobe gauche [Leclère J. et al., 2001].

Le corps thyroïde a une coloration jaune rosé, une consistance élastique, dépressible et friable, une surface apparemment lisse, en réalité légèrement mamelonnée, parfois interrompue par des sillons, voire des encoches, surtout à la jonction de l'isthme et des lobes latéraux. Il est enveloppé d'une capsule fibreuse



adhérente à la glande [Leclère J. et al., 2001; Sagbohan M.V., 2001].

Figure N°1 : Situation anatomique de la glande thyroïde

Source: MARIEB E. 1999 p.605

1.2.2 - Microanatomie de la glande thyroïde

Le tissu thyroïdien est constitué d'unités morphologiques fonctionnelles sphériques au repos, les follicules.

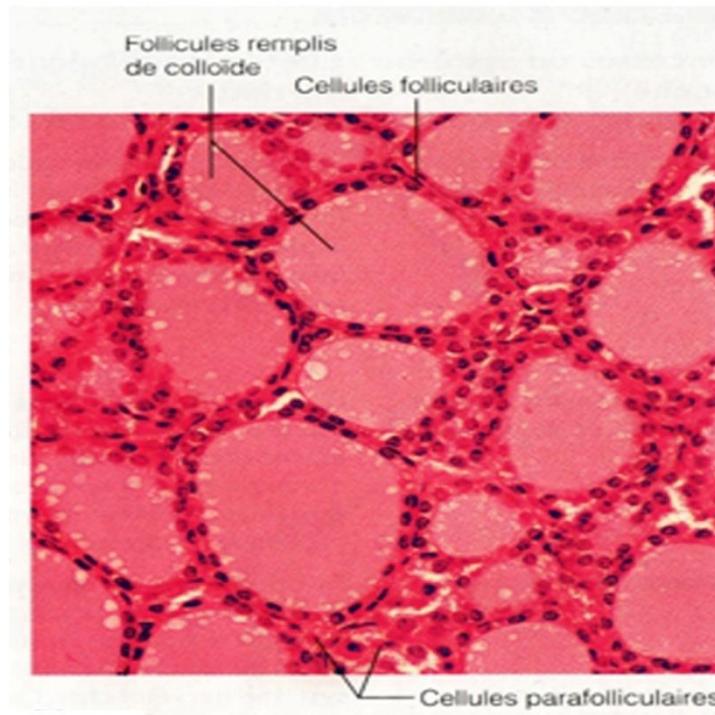


Figure N° 2 : Follicules thyroïdiens normaux.

Source : MARIEB E. 1999 p.605

Le follicule thyroïdien est arrondi et mesure 200 μm de diamètre environ. Il est composé d'une assise de cellules épithéliales appelées thyrocytes débouchant sur une cavité centrale qui contient un produit sous la forme d'un gel, le colloïde [Leclère J. et al., 2001].

La substance colloïde de couleur jaunâtre renferme la quasi-totalité de l'iode de la glande et forme une réserve d'hormones potentielles incluses dans la thyroglobuline.

Chaque thyrocyte est composé :

- d'une membrane basale superficielle en contact avec les vaisseaux sanguins
- d'un pôle apical
- d'un cytosol

L'assise épithéliale du follicule comprend deux types de cellules (voir figure N°2): les cellules folliculaires qui sont les plus fréquentes et les cellules parafolliculaires ou cellules C. Les cellules C, dispersées entre les follicules, mais jamais en contact avec la substance colloïde, secrètent la calcitonine qui intervient dans le métabolisme phosphocalcique [Baillet J. et al., 1992 ; Leclère J. et al., 2001].

La cellule folliculaire est polarisée :

- son pôle apical est situé du côté de la substance colloïde. Il renferme de vésicules d'endocytose dont le contenu a la même densité que la substance colloïde ; et des vésicules d'exocytose dont le contenu est plus dense que celle-ci. La membrane plasmique est hérissée de microvillosités;
- son pôle basal est situé du côté des capillaires. Il renferme le réticulum endoplasmique rugueux (RER), les lysosomes (Ly) et le noyau (N). Sa membrane plasmique est lisse et en relation étroite avec les capillaires fenestrés.

Les cellules folliculaires adjacentes sont unies latéralement par des jonctions serrées, les desmosomes et des jonctions communicantes.

Le tissu conjonctif extra-folliculaire est lâche et contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des adipocytes, des fibres nerveuses ortho et parasymphatiques [Dagbo K.C., 2003].

1.2.3 - Physiologie de la glande thyroïde

L'activité fonctionnelle normale de la glande implique l'adéquation de plusieurs étapes qui aboutissent à la biosynthèse de deux hormones thyroïdiennes: 3,5,3'-triiodothyronine ou T₃, et la 3,5,3',5'- tétraïodothyronine (tyroxine) ou T₄ [Filetti et al., 1999]. Il s'agit :

- de la captation de l'iode
- de la synthèse et l'exocytose de la thyroglobuline (Tg)
- du couplage des iodotyrosines pour former les iodothyronines

- de l'endocytose, de l'hydrolyse de la thyroglobuline et de la sécrétion de la T₃ et de la T₄ [Baillet J. et al., 1992].

1.2.3.1 - Captation de l'iode

Les besoins en iode d'un adulte sont d'environ 100 à 150 µg par jour. L'iode alimentaire, réduit en iodure, est absorbé dans l'intestin grêle. L'iodure plasmatique est capté au pôle basal de la cellule grâce à un symport Na⁺ / I⁻ (pompe à iodure) ou NIS, qui transporte l'ion iodure de la circulation sanguine dans le thyrocyte contre un gradient de concentration puisque sa concentration intracellulaire est 30 fois supérieure à celle du plasma. Ce transport dépend d'une pompe Na⁺ / K⁺ ATP ase membranaire et nécessite de l'énergie [Leclère J. et al., 2001; Sagbohan M.V., 2001].

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'iodure I⁻ est oxydé (par le retrait d'un électron) en iode moléculaire [Pachucki J. et al., 2004].

L'activité de la pompe à iodure est stimulée par la thyroidstimulating hormone (TSH). Elle est inhibée par : un excès d'iodure, les inhibiteurs de la chaîne respiratoire tels que l'ouabaïne et la gramicidine, les anions compétitifs de l'iodure pour la liaison avec la protéine transporteuse comme le perchlorate et les molécules qui déchargent l'iodure de la cellule comme le cyanate, le thiocyanate et les bromures [Leclère J. et al., 2001].

1.2.3.2 - Structure et synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline, précurseur des hormones thyroïdiennes, est une glycoprotéine iodée de 660 kDa et au coefficient de sédimentation de 19S. Il est généralement admis qu'elle est formée de deux sous-unités 12 S de 330 kDa réunies par des liaisons non covalentes et des ponts disulfures. Ces deux sous-unités sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique à partir d'ARNm 33 S de 8450 bases transcrit à partir d'un gène situé chez l'homme sur le chromosome 8. Elles s'unissent pour former la thyroglobuline qui est transférée dans l'appareil de Golgi pour y achever sa glycosylation. La sulfatation dans l'appareil de Golgi lui fait acquérir une

charge anionique importante pour son transport intracellulaire et son accumulation dans la cavité folliculaire [Dagbo K.C., 2003; Leclère J. et al., 2001].

1.2.3.3 - Incorporation de l'iodure et couplage

Parmi les 140 résidus tyrosine de la thyroglobuline, 40 sont susceptibles d'être iodés. Grâce à la thyroperoxydase (TPO), incorporée dans la membrane plasmique, l'iodure est oxydé en iode moléculaire [Pchucki J. et al., 2004]. Celui-ci se fixe sur les dérivés tyrosines de la thyroglobuline au niveau des sites aromatiques de ces radicaux. La liaison de l'iode à une molécule de tyrosine produit la mono-iodo-thyronine (ou MIT) tandis que la liaison de deux iodures à une molécule de tyrosine produit la di-iodo-thyronine (ou DIT).

Parmi les résidus tyrosyl iodés, 1/10^e à 1/5 seulement vont, grâce à des enzymes de la substance colloïde, se coupler deux à deux. Ainsi, le couplage d'une MIT et d'une DIT forme la tri-iodo-thyronine ou T₃ tandis que celui de deux DIT forme la tétra-iodo-thyronine ou T₄ [Sagbohan M.V., 2001].

A ce stade, la T₃ et la T₄ sont encore liées à la thyroglobuline. La synthèse de la thyroperoxydase (TPO), une glycoprotéine de 90 kDa présente au niveau du pôle apical de la cellule, se fait également selon le schéma classique de la synthèse des protéines de sécrétion. Elle est ensuite transportée dans des vésicules d'exocytose et reste liée à la membrane apicale là où sont réunis l'eau oxygénée, l'iodure et la thyroglobuline. C'est la thyroperoxydase qui catalyse, en présence de l'eau oxygénée, l'oxydation de l'iodure et sa fixation sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline formant ainsi la thyroglobuline iodée [Dagbo K.C., 2003].

L'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est produite au pôle apical de la cellule par une enzyme transmembranaire la NAD(P)H-oxydase [Dupuy C. et al., 1999].

1.2.3.4 - Endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion et transport des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline iodée et stockée dans le colloïde est récupérée par la cellule thyroïdienne selon deux mécanismes : la micro pinocytose et la macro pinocytose.

La micro pinocytose est un phénomène continu qui s'observe dans les thyrocytes stimulés ou non. Elle dépend de petites vésicules formées à partir d'invaginations membranaires. Elle est constante et permet de maintenir l'endocytose de la thyroglobuline à un niveau de base. Les molécules endocytées sont celles qui sont récemment formées et plus iodées.

La macro pinocytose permet à la glande de répondre lorsque celle-ci est stimulée par la TSH. Elle implique la formation de pseudopodes capables d'absorber de grandes quantités de colloïde. Ces étapes précèdent l'hydrolyse de la thyroglobuline qui libère les hormones thyroïdiennes [Dagbo K.C., 2003; Leclère J. et al., 2001].

La fusion des vésicules ainsi que des gouttelettes de colloïde avec les lysosomes primaires donne naissance aux phagolysosomes. Les phagolysosomes sous l'effet des peptidases, libèrent par hydrolyse la thyroglobuline, les MIT, les DIT, les T₃, les T₄ et des iodothyrosines. Ces hormones sont ensuite déversées dans les capillaires sanguins situés autour des follicules à travers la membrane basale. Le reste de l'iode est récupéré des résidus iodothyrosines grâce à une désiodase cellulaire ce qui libère l'iodure en même temps que les acides aminés pour être soit réutilisés ou soit retournés dans le courant sanguin.

Les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ représentent environ 25 % de l'iode présente dans la thyroglobuline [Dagbo K.C., 2003; Leclère J. et al., 2001].

La figure ci-dessous montre les différentes étapes de l'iodation dans la glande de la thyroïde.

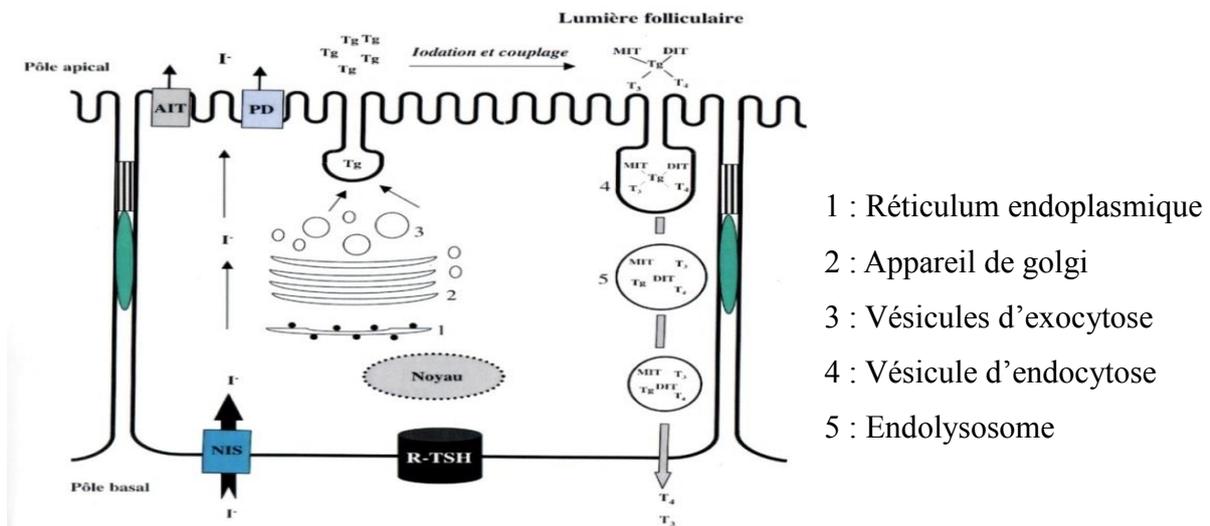


Figure N°3 : Différentes étapes de l'iodation à la synthèse hormonale dans la cellule thyroïdienne.

Source : Tiré de la thèse de GNIDEHOU S.C. 2005 p.4

1.3 - Principales fonctions des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ agissent sur tous les organes en général. Chez l'homme, la T₄ est synthétisée par les cellules thyroïdiennes tandis que la majeure partie de la T₃ est formée par désiodation de la T₄ dans les tissus, surtout dans le foie et dans les reins. La T₃ et la T₄ sont en grande partie liées à une protéine, la TBG (Thyroxin Binding Globulin) produite par l'hypophyse. Seule leur forme libre est physiologiquement active. Les protéines comme la transthyréline ou « thyroxin-binding-prealbumin » (TBPA) ont pour les hormones thyroïdiennes une moindre affinité [Baillet et al., 1992; Sagbohan M.V., 2001].

Les hormones thyroïdiennes agissent sur :

- Le métabolisme basal qu'elles accélèrent en stimulant la consommation d'oxygène ;
- Le métabolisme glucidique : elles favorisent le catabolisme du glucose, mobilisent les lipides et facilitent la synthèse hépatique du cholestérol ;

- Le système nerveux : elles favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson et le fonctionnement de celui de l'adulte. Elles provoquent une augmentation du nombre de récepteurs adrénergiques dans les vaisseaux sanguins et jouent de ce fait, un rôle important dans la stabilisation de la pression artérielle ;
- Le système cardio-vasculaire : elles favorisent le fonctionnement du cœur ;
- Le système musculaire : elles favorisent le développement et le fonctionnement des muscles ;
- Le système osseux : elles favorisent la croissance et la maturation du squelette ;
- Le système digestif : elles favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinaux ;
- Le système génital : elles favorisent le fonctionnement normal des organes génitaux et la lactation chez la femme ;
- Le système tégumentaire : elles favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice [Dagbo K.C., 2003].

1.4 - Régulation et contrôle de la fonction thyroïdienne

La régulation de la fonction thyroïdienne maintient à des taux constants la T₃ et la T₄. Elle s'exerce principalement par l'axe hypothalamo-hypophysaire et par le système nerveux.

- Régulation de la fonction thyroïdienne par la TSH

La fonction thyroïdienne est essentiellement contrôlée par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). La TSH est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 28.000 kDa sécrétée par les cellules basophiles thyrotropes de l'antéhypophyse. Elle est formée d'une sous- unité α commune à plusieurs hormones et d'une sous- unité β qui lui confère sa spécificité biologique et immunologique.

La TSH agit à court terme sur la fonction thyroïdienne et à long terme sur la croissance de la glande : ces deux effets s'accompagnent d'une stimulation du

métabolisme de la cellule thyroïdienne, notamment de la glycolyse, de la consommation en oxygène, de la formation d'eau oxygénée, de l'incorporation de précurseurs dans les nucléotides et de la synthèse protéique [Dagbo K.C., 2003 ; Sagbohan M.V., 2001].

La TSH accélère aussi le transport dans la cellule. Elle agit sur la cellule thyroïdienne de deux façons :

- par l'activation de l'adénylate cyclase qui catalyse la formation de l'AMPc à partir de l'ATP. L'AMPc intervient dans la prolifération cellulaire. C'est le médiateur intra cellulaire grâce auquel la TSH stimule la fixation de l'iode, la synthèse et la sécrétion hormonale [Dagbo K.C., 2003].

- En se fixant sur son récepteur membranaire, elle provoque la production de Ca^{2+} par la voie de l'inositol 1,4,5- tri phosphate (IP_3). En effet, l'hydrolyse du PI (phosphatidylinositol) libère l'inositol 4,5- bi phosphate (PIP_2), qui à son tour libère l'inositol 1, 4,5- tri phosphate (IP_3) et du diacyglycérol (DAG). L' IP_3 en se fixant sur son récepteur provoque l'ouverture du canal calcique, ce qui libère le calcium séquestré dans tous les compartiments cellulaires entourés de membrane plasmique [Sèzan A., 1993].

La libération des ions calciques déclenche l'activation de différentes enzymes dépendant du Ca^{2+} et donc des réponses hormonales. Le DAG et les ions Ca^{2+} activent la protéine kinase C, ce qui induit la phosphorylation des protéines spécifiques [Dagbo K.C., 2003].

La TSH intervient dans la prolifération cellulaire par le mécanisme des phosphoinositides. Certaines substances interfèrent avec la TSH :

- soit en stimulant la formation de l'AMPc, c'est le cas avec les prostaglandines E,
- soit en réduisant la formation de l'AMPc, c'est le cas de l'iodure.

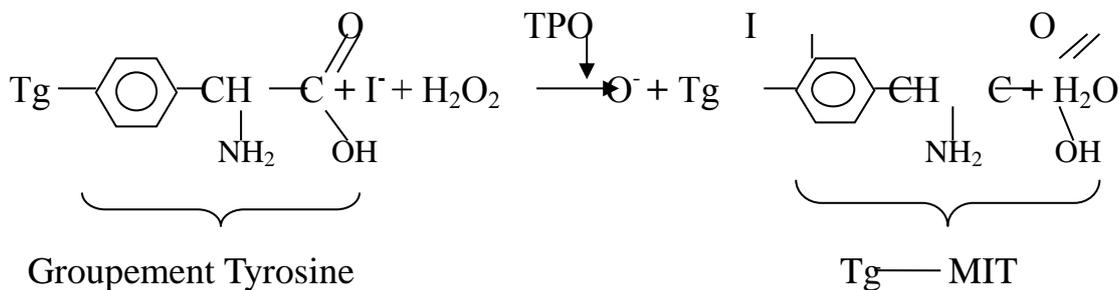
L'effet WOLFF-CHAIKOFF du nom des auteurs qui l'ont décrit en 1948, permet à l'iodure d'exercer sur la glande thyroïde des substances inhibitrices

indépendantes de la TSH [Wolff J. et al., 1948]. Cette action autorégulatrice de l'iode contrôle négativement toutes les étapes du métabolisme de l'iode. Elle englobe plusieurs aspects de la fonction de la glande :

- Le mécanisme du transport de l'iode,
- L'organification de l'iode,
- La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes,
- Le métabolisme intermédiaire de la thyroïde.

La captation est d'autant plus importante que la glande est pauvre en iode et inversement.

L'organification ou transformation de l'iode minéral en iode organique se fait dans le colloïde au niveau de la membrane apicale et est sous la dépendance d'une enzyme-clé: la thyroperoxydase (TPO) synthétisée dans le cytosol plasmatique du thyrocyte. La réaction chimique globale est la suivante :



- Contrôle hypothalamo-hypophysaire

Les hormones thyroïdiennes exercent une rétroaction sur les cellules thyroïdiennes : l'augmentation des fractions libres de la T₃ et de la T₄, inhibent la sécrétion de TSH tandis que leur réduction l'active [Leclère J. et al., 2001].

Un faible taux d'hormones thyroïdiennes stimule la production hypothalamique de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), qui à son tour stimule la production antéhypophysaire de TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Cette dernière stimule à son tour la synthèse de la thyroglobuline et sa dégradation, ce qui augmente la

libération de la T_4 dans le courant circulatoire capillaire. Lorsque le taux sanguin de T_4 augmente, les productions de TSH et de TRH diminuent.

Les neurones hypophysaires qui produisent la TRH sont contrôlés par d'autres neurones, excitables par différents stimuli. Ce contrôle est en rapport avec les variations nyctémérales du taux sanguin de la TSH.

- Contrôle nerveux

Le contrôle exercé par le système nerveux autonome varie selon les espèces. Des fibres antagonistes, adrénergiques et cholinergiques, influencent directement les cellules thyroïdiennes. En effet, l'acétylcholine inhibe la sécrétion hormonale via des récepteurs muscariniques tandis que la noradrénaline inhibe cette sécrétion ou la stimule selon qu'elle agit via les récepteurs adrénergiques α ou β [Dagbo K.C., 2003].

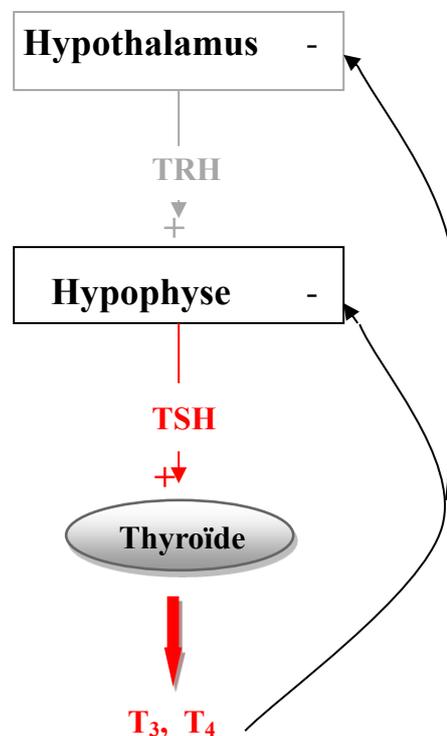


Figure N°4: Régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Source : Tiré de la thèse de GNIDEHOU S.C. 2005, p.5

1.5 - Goitre et carence iodée

1.5.1 - Goitre

Le goitre se définit comme une augmentation ou une hypertrophie de la glande thyroïde, quelle qu'en soit la nature. En pratique, presque toutes les maladies de la thyroïde sont susceptibles de donner un goitre. Il constitue l'aspect le plus spectaculaire des effets de la carence iodée et il en existe différentes sortes [Leclère J. et al., 2001 ; Dagbo K.C., 2003]. Il s'agit de :

- goitre simple voire endémique ou sporadique : qui est une augmentation diffuse du volume de la thyroïde. Il présente parfois un aspect monomorphe à la coupe. Il peut s'agir dans ce cas de goitre parenchymateux, de goitre colloïde ou de goitre polymorphe.
- goitre nodulaire qui comporte des nodules

Le goitre est endémique lorsque plus de 10% de la population âgée de 6 à 12 ans est atteinte selon l'OMS [Aubry P., 2002]. Il est principalement causé par la pauvreté en iode des aliments d'où un apport alimentaire insuffisant. Du point de vue de la santé publique, le goitre endémique est associé au crétinisme, à la surdi-mutité, à la débilité mentale selon la gravité de la carence iodée. Ces phénomènes s'accroissent lorsque la carence se manifeste au stade fœtal [DeMayer E.M. Et al., 1979]. De nombreux pays sont touchés dans le monde, surtout les régions montagneuses : Himalaya, Cordillère des Andes, Afrique centrale mais aussi l'Europe (97 millions de goitreux en 1992) : Europe de l'Est, Europe centrale et du Sud et la France (surtout les Alpes et les Pyrénées).

Le goitre est sporadique lorsque moins de 10% de la population est touchée surtout le sexe féminin. Ces goitres ont souvent un caractère familial [Dagbo K.C., 2003 ; Delange F., 2001].

1.5.2 - Carence iodée

Il y a carence iodée lorsqu'on note une insuffisance d'apport en iode au niveau de la glande thyroïde. La pompe à iodure est activée et la captation de l'iode par la glande est accrue. C'est le résultat d'une stimulation importante par la TSH sécrétée en grande quantité. Elle s'accompagne d'une diminution de la fixation de l'iode sur la thyroglobuline.

Lorsque la carence est sévère, il y a production préférentielle de MIT donc du rapport MIT / DIT et diminution du rapport iodothyronine / iodotyrosine. La production de T_3 augmente aux dépens de la T_4 . [Astwood E.B., 1965; Delange F. et al., 1968 ; Leclère J. et al., 2001].

Lorsque la carence est prolongée, une part importante de l'iode est séquestrée dans les protéines de faible poids moléculaire, résidus d'une hydrolyse lysosomiale incomplète de la thyroglobuline. Ce phénomène entraîne des perturbations dans l'organisme. Les perturbations thyroïdiennes regroupent les hypothyroïdies, les hyperthyroïdies et autres parmi lesquelles figurent les taux isolement élevés de T_3 , de T_4 ou de TSH. Elles touchent environ 740 millions de personnes provoquant d'énormes conséquences sur la santé des populations. Bien que des progrès mesurables remarquables soient actuellement accomplis grâce à la supplémentation des aliments en iode à travers son iodation on estime que près de 50 millions de personnes portent encore à des degrés divers les séquelles liées à ces troubles [Nauman et al., 1996 ; Houston, 1999 ; Wang et al., 2009]. Il s'agit entre autres des lésions cérébrales, de crétinisme, des fausses couches, de réduction de la fertilité, de goitre etc...

L'iode est un élément minéral et un oligo-élément dont le seul rôle connu est son incorporation dans les hormones thyroïdiennes, elle-même régulatrice du développement de l'activité de la plupart des systèmes de l'organisme [Delange F. et al., 2002 ; Bazrafshan et al., 2005]. Entre autre il constitue un élément essentiel dans

la composition des hormones thyroïdiennes: Triiodothyronine (T₃) et thyroxine (T₄) [Allain T.J. et al., 1993; Baillet J. et al., 1992].

Il est présent dans la nature et est le plus souvent retrouvé dans les mers et océans donc dans l'alimentation à base de coquillages, de poissons etc. [Leclère J. et al., 2001].

Dans l'organisme, il est indispensable au métabolisme de la glande thyroïde (15 à 20 mg dans la thyroïde chez l'adulte).

L'apport en iode journalier recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) varie de 50 µg par jour chez l'enfant de moins d'un an à 200µg chez la femme enceinte [WHO et al., 1994 ; Leclère J. et al., 2001].

Tableau N°I : Apport en iode recommandé par l'OMS (µg/jour)

Sujets	Concentration d'iode (µg/j)
Moins d'un an	50
Enfant de 1 à 5 ans	90
Ecoliers de 6 à 11 ans	120
Adolescents et adultes	150
Femmes enceintes et allaitantes	200

Source : WHO, FAO [Leclère J. et al., 2001]

Lorsque les besoins physiologiques en iode ne sont pas couverts au sein d'une population il peut se développer une série d'anomalies décrites dans le tableau ci-après.

Tableau N°II: Troubles dus à la carence en iode

Sujets	Troubles occasionnés
Fœtus	<ul style="list-style-type: none">- Avortement- Augmentation de la mortalité périnatale- Crétinisme myxoedémateux- Retard du développement
Nouveau-né	<ul style="list-style-type: none">- Hypothyroïdie- Goitre- Hypothyroïdie
Enfants et Adolescents	<ul style="list-style-type: none">- Augmentation de la mortalité infantile- Goitre- Hypothyroïdie congénitale ou acquise- Retard du développement physique ou Mental
Adulte	<ul style="list-style-type: none">- Goitre et ses complications- Hypothyroïdie notamment gravidique- Retard mental- Hyperthyroïdie induite par l'iode

Source : WHO [Leclère J. et al., 2001]

Notons que le goitre constitue l'aspect le plus spectaculaire des effets de la carence iodée.



Figure N°5: Expression visible du goitre

Source: Tiré du Mémoire de GBENONTIN B. 2004 p.16

L'apport trop important en iode sans contrôle sanitaire rigoureux peut développer l'hyperthyroïdie qui génère également plusieurs manifestations pathologiques [Forfar J.C. et al., 1985; Sagbohan M.V. 2001 ; Leclère J. et al., 2001] :

- maladie de Basedow
- adénome toxique de PLUMMER
- goitre multi nodulaire toxique
- thyroïdite subaiguë
- thyrotoxicose factice
- causes rares :
 - . grossesse molaire
 - . choriocarcinome

- . syndrome paranéoplasique
- . carcinome ovarien
- . goitre ovarien etc.

La cause principale du goitre endémique est la carence en iode. Néanmoins, le rôle de facteurs distincts de la déficience iodée dans l'étiologie du goitre a été suspecté en raison du fait qu'il peut exister du goitre dans des régions sans déficience iodée et qu'inversement il n'existe pas nécessairement de goitre dans des régions sévèrement carencées en iode [Leclère et al., 2001].

En dehors de la carence iodée, il existe diverses circonstances environnementales susceptibles de modifier plus ou moins l'économie thyroïdienne par l'intermédiaire de composés contenus dans l'air, l'eau ou les aliments [Gaitan E., 1997, Leclère J. et al., 2001].

Il s'agit de substances exogènes naturelles ou de synthèse qui modifient le statut thyroïdien en intervenant sur la synthèse et le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Regroupées sous le nom de goitrigènes, elles ont en commun de diminuer la production hormonale, ce qui détermine une augmentation de la sécrétion de TSH souvent suffisante pour maintenir une euthyroïdie au prix, toutefois, d'une augmentation du volume thyroïdien. Elles majorent les conséquences d'une subcarence iodée. L'hypothyroïdie ne survient qu'en cas de blocage plus sévère.

D'autres substances d'origine médicamenteuse, modifient la fonction thyroïdienne, soit en interagissant avec le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes, soit en exerçant un effet antagoniste au niveau des tissus cibles. Elles n'ont guère d'effet goitrigène mais peuvent modifier l'efficacité d'un traitement substitutif dans l'hypothyroïdie [Leclère J. et al., 2001].

Tableau N°III : Environnement et thyroïde. Principales sources de substances actives sur la thyroïde

- alimentation ;
- thiocyanate : cassava, crucifères ;
- flavonoïde : millet, sodja ;
- contamination bactérienne de l'eau ;
- contamination industrielle de l'eau et de l'air par traitement du charbon ;
- Produits de transformation du charbon
- herbicides et pesticides ;
- malnutrition.

Source : [Leclère J. et al., 2001].

Certaines substances citées dans le tableau ci-dessus présentent des sites d'action thyroïdienne qui ont été proposées dans le tableau ci-dessous.

Tableau N° IV : Sites d'action thyroïdienne des principales substances goitrigènes

Etapes de la synthèse hormonale	Principaux Mécanismes	Substances goitrigènes
Iodure	Transport iodé	Thiocyanates
Iodothyronines	Organification couplage	Résorcinol phénolique disulphides Lithium
Thyroglobuline (T ₄ et T ₃)	Protéolyse	

Source : [Leclère J. et al., 2001].

1.6 - Mécanisme d'action des principales substances goitrigènes:

Il existe trois principaux sites d'action :

- le transport des iodures : les thiocyanates sont les principales substances interférant avec ce processus par compétition, leur charge et leur masse moléculaire étant semblables à celles des iodures.
- l'organification iodée et couplage aux radicaux tyrosyls précurseurs des iodotyronines par l'intermédiaire de la thyroperoxydase (TPO). Des composés comme le résorcinol et ses dérivés carboxyphénoliques, les flavonoïdes, les pyridines et les disulphides aliphatiques inhibent l'organification iodée.
- La libération des hormones thyroïdiennes à partir de la thyroglobuline par protéolyse et déshalogénéation peut être inhibée par l'iode et le lithium.

Pour ce qui concerne les autres mécanismes d'action, il existe différents niveaux d'action indirecte avec, parfois, une action combinée d'une même substance sur différents sites. Par exemple :

- le 2-4 dinitrophénol (DNP) exerce son effet thyroïdien par l'intermédiaire d'une inhibition de la TSH alors que les polymères des flavonoïdes inhibent partiellement son action au niveau thyroïdien.
- les flavonoïdes agissent à la fois sur la thyroperoxydase (TPO) et sur les enzymes de la désiodation. Le DNP, qui inhibe la liaison protéique, stimule la voie catabolique de la T_4 (désamination oxydative, sulfo- et glucoroconjugaison).

Les circonstances environnementales susceptibles de modifier l'économie thyroïdienne sont énumérées dans les tableaux V et VI.

Tableau N° V: Principaux composés goitrigènes ou antithyroïdiens
in vivo chez l'animal

COMPOSES ORGANIQUES
<p>Composés organiques sulfurés : thiocyanates, isothiocyanates, goitrine, disulfides</p> <p>Flavonoïdes : glycosides, aglycones</p> <p>Dérivés phénoliques : réSORCinol, méthyl réSORCinol, pyrogallol, phlorglucinol, dinitrophénol</p> <p>Pyridine : dihydroxypyridine</p> <p>Phtalates : diocylphtalate</p> <p>Biphénylspolychlorés (PPC) ou polybromés (PPB) : aroclor (PPC), oxydes de PPB</p> <p>Organochlorés : DDT,dieldrine, dioxine</p> <p>Hydrocarbures aromatiques polycycliques : benzopyrène, méthylcolanthrène, méthylantracène</p>
COMPOSES INORGANIQUES
<p>Iode en excès</p> <p>Lithium</p>

Source : [Leclère J. et al., 2001].

Tableau N°VI : Principaux composés goitrigènes ou antithyroïdiens
chez l'homme

<p>COMPOSES SULFURES ET ORGANIQUES</p> <p>Thiocyanates</p> <p>Goitrine (vinyl-thiooxazolidone)</p> <p>Flavonoïdes</p> <p>Dérivés phénoliques : résorcinol, Dinitrophénol</p> <p>Biphényles polybromés</p> <p>COMPOSES INORGANIQUES</p> <p>Iode en excès</p> <p>Lithium</p>

Source : [Leclère J. et al., 2001].

Ce tableau présente en général certaines substances environnementales interagissant avec la thyroïde. Il s'agit de :

1.6.1 - Thiocyanates et dérivés

Ce sont des composés goitrigènes agissant comme inhibiteurs du transport des iodures et augmentent l'efflux iodé à partir de la thyroïde. Ils constituent également des inhibiteurs de compétition de la TPO et peut se substituer à l'iode comme catalyseur des réactions d'oxydation des thionamides et de couplage des iodothyrosines en iodothyronines.

Les répercussions fonctionnelles ne sont effectives qu'en cas de subcarence iodée associée. Quelle que soit sa teneur en thiocyanate, aucun aliment ne suffit par lui-même à entraîner un goitre ou à fortiori, une hypothyroïdie. Le déficit d'apport

iodé est par excellence la circonstance favorable pour que l'effet des composés goitrigènes de l'alimentation soit opérant, notamment dans les pays en voie de développement où l'alimentation est peu diversifiée.

La consommation de tabac est une autre cause d'élévation de la concentration plasmatique en thiocyanate produit à partir de la détoxification endogène des cyanides contenus dans la fumée de cigarette. Elle a bien des conséquences sur la thyroïde dont la plupart sont dues aux thiocyanates.

Les effluents hydriques provenant des sites de traitement du charbon sont fortement chargés en thiocyanates [Lindsay R.H. et al., 1992]. Leur utilisation crée de véritable désordre au niveau de la thyroïde.

1.6.2 - Disulphides

Ils sont contenus en grande quantité dans l'ail et les oignons et ont une action antithyroïdienne.

1.6.3 - Flavonoïdes

Ce sont des composés polyphénoliques (résorcinol, acide phénolique, aglycones flavoniques) provenant exclusivement du règne végétal (légumes, fruits et graines). Ils sont contenus en grande quantité dans les tanins et les pigments apportés par les aliments de base dans les régions des pays en voie de développement sous la forme de millet, de sorgho, de soja ou d'arachide. Les flavonoïdes interagissent de surcroît sur la régulation de la TSH, la liaison des hormones thyroïdiennes à leurs protéines vectrices et sur l'activité de désiodation des iodothyronines.

1.6.4 - Dérivés phénoliques

D'origine industrielle, ils figurent en bonne place parmi les polluants de l'eau. Ils ont des effets anti thyroïdiens et goitrigènes. Leur présence explique la grande prévalence de goitres dans certaines régions sans carence iodée. Le résorcinol issu de ces dérivés phénoliques, traverse la barrière foetoplacentaire et peut entraîner un goitre et une hypothyroïdie néonatale [Roti E. et al. 1983].

1.1.6.5 - Pyridines

Ce sont des composés provenant des plantes riches en mimosines. Ils sont contenus dans la fumée de cigarette et dans les effluents industriels.

1.1.6.6 - Phtalates

Ils sont de source industrielle et font partie des polluants de l'eau inventoriés dans certaines zones d'endémie goitreuse. Ils sont largement utilisés dans la fabrication du plastique et PVC. Ils occasionnent de véritables troubles au niveau de la thyroïde [Hinton R.H. et al 1986.]

1.1.6.7 - Hydrocarbures polycycliques aromatiques

Ce sont des composés qui sont souvent détectés dans les aliments, les eaux d'adduction, les eaux usées et les effluents industriels. Ils ont un effet bien connu. Leurs métabolites hépatiques glucuranidés créent une déplétion en hormones thyroïdiennes en accélérant leur élimination sous forme de T4-glucuronide.

1.1.6.8 - Biphényles bromés et chlorés

Ces composés aromatiques contiennent un noyau benzène portant plusieurs atomes de chlore ou de brome. Ils sont utilisés dans l'industrie des transformateurs, ils polluent l'atmosphère et se déposent sur les feuillages et à la surface des étendues d'eau. Ils peuvent contaminer les poissons d'eau douce. La forte prévalence d'hypothyroïdie primitive (11%) chez les travailleurs qui sont à leur contact leur a été attribuée [Bahn A.K. et al., 1980].

1.1.6.9 - Composés organochlorés

Ils ont des effets potentiels sur le métabolisme thyroïdien. Certains d'entre eux, comme le DDT ou la dioxine, sont des polluants emblématiques. Le DDT, le DDE, la diédrine utilisés comme insecticides, sont des contaminants ubiquitaires pratiquement insolubles dans l'eau, non dégradables et résistants à l'oxydation. Ils sont retrouvés

dans l'eau et la plupart des aliments, notamment dans les poissons d'eau douce et surtout le lait humain [Rogan W.J. et al., 1980].

Le DDT provoque chez l'oiseau une hypertrophie thyroïdienne, une hyperplasie des cellules épithéliales folliculaires et une disposition du colloïde. Chez le rat, il entraîne un goitre et accroît l'élimination hormonale hépatobiliaire.

1.1.6.10 - Composés anorganiques

L'iode et le lithium ont des effets thyroïdiens qui ont été utilisés dans un but thérapeutique. L'iode a été la première molécule connue pour ses capacités d'inhiber la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Le lithium, qui passe la barrière placentaire, peut avoir des effets délétères sur la fonction thyroïdienne du fœtus. Son action est d'autant plus marquée qu'il existe une carence protéique et un déficit d'apport iodé [Lazarus J.H., 1986].

Ainsi certains polluants et contaminants de l'environnement et certains modes alimentaires peuvent être à l'origine d'anomalies thyroïdiennes et contribuer à l'apparition de goitres endémiques. Dans les pays en voie de développement, l'alimentation monomorphe peut être une pourvoyeuse importante de substances goitrigènes au premier rang desquelles figurent les thiocyanates. La politique de prévention du goitre doit prendre en compte l'ensemble de ces éléments présents selon la zone d'endémie. Le traitement de l'eau doit aussi viser à éliminer polluants et toxiques organiques et bactériens.

Cette politique doit également procéder à la modification de la composition des aliments porteurs des substances goitrigènes, à la diversification alimentaire, à l'amélioration des apports protéino-énergétiques et à la supplémentation iodée. Une bonne connaissance de l'environnement est aussi nécessaire [de Mayer E.M. et al., 1979]. Car Le rôle adjuvant des substances goitrigènes d'origine alimentaire ou

environnementale a été démontré dans une série de régions du monde [Leclère J. et al., 2001].

Initialement, les principales substances goitrigènes mises en évidence sont des thioglucosides du type goitrine provenant de végétaux de la famille des cruciférées tels que le chou, le chou-fleur et les navets dont le rôle a été bien démontré dans les pays scandinaves, en Europe centrale et en Australie. Le véhicule était le lait de vache provenant d'animaux infestés de cruciférées [Gaitan E., 1990 ; Leclère J. et al., 2001].

Ainsi le rôle du manioc dans l'étiologie du goitre endémique a été démontré en République Démocratique du Congo et confirmé ultérieurement en Indonésie [Aubry P., 2002 ; Leclère J. et al., 2001].

Le manioc frais, surtout la variété « amère », contient de l'acide cyanhydrique qui est une substance toxique, un poison de l'hémoglobine des globules rouges. Il provoque dans le cas de déficience iodée des troubles de la thyroïde en empêchant l'iode de s'y fixer [Leclère et al., 2001 ; Delange F., 1989].

Donc le caractère goitrigène du manioc provient du fait qu'il contient un glucoside cyanogénique, la linamarine, dont l'hydrolyse libère du cyanure. Le cyanure est détoxifié dans l'organisme en thiocyanate, qui possède des propriétés goitrigènes évidentes. Le thiocyanate agit à la fois en inhibant la pompe à iodure thyroïdienne et en augmentant l'élimination d'iode par voie rénale. Ces deux facteurs concourent à une déperdition d'iodure de l'organisme.

Le caractère goitrigène du manioc est dû au degré de surcharge en thiocyanate qu'il provoque, qui est variable en fonction de la nature du sol, du type de manioc cultivé, du mode de préparation et de conditionnement du manioc et de la quantité de manioc consommée par la population.

Il a pu être montré que le manioc n'acquiert un caractère goitrigène que lorsque le rapport iode urinaire / thiocyanate, utilisé comme index de la balance entre l'apport

en iode et le taux de surcharge en thiocyanate, descend au-dessous d'un seuil critique d'environ 3 $\mu\text{g}/\text{mg}$. Ce seuil peut être atteint pour des surcharges en manioc modérées lorsque la déficience iodée est importante et même pour des apports en iode presque normaux lorsque la surcharge en thiocyanate est extrêmement marquée [Leclère J. et al., 2001].

Les généralités étudiées sur la glande thyroïde nous amènent sur le chapitre II de notre travail.

CHAPITRE II: ETUDES REALISEES SUR LA GLANDE

THYROÏDE

Elles sont orientées sur trois volets de recherche:

- les troubles dus aux carences iodées.
- les perturbations thyroïdiennes adultes et néonatales,
- l'implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde.

2.1 - Troubles de la carence iodée

Nous avons porté notre recherche dans un premier temps sur les troubles de la carence iodée afin de mieux apprécier les désordres qu'engendrent ces phénomènes. Cette étude vise globalement d'une part à mesurer la teneur de l'iode dans les eaux de différentes sources des six communes du département des collines; d'autre part à déterminer dans ces régions le profil de l'iodurie (taux de l'iodure dans l'urine de 24 heures) des individus à risque. Les cartes géographiques du Bénin et du département des Collines ci-dessous illustrent les villes et les sources de prélèvements.

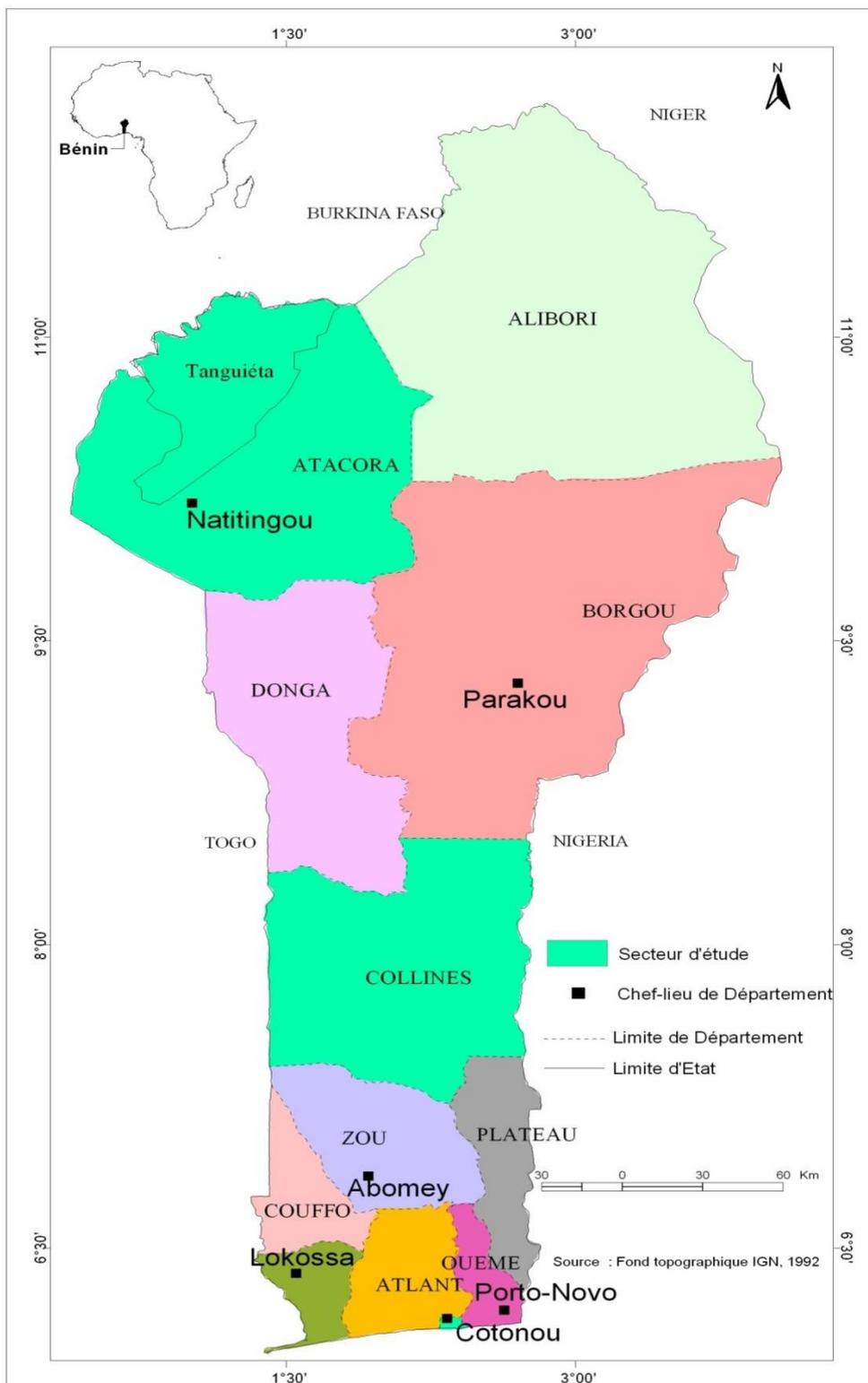


Figure N°6: Carte géographique du Bénin montrant les zones d'étude

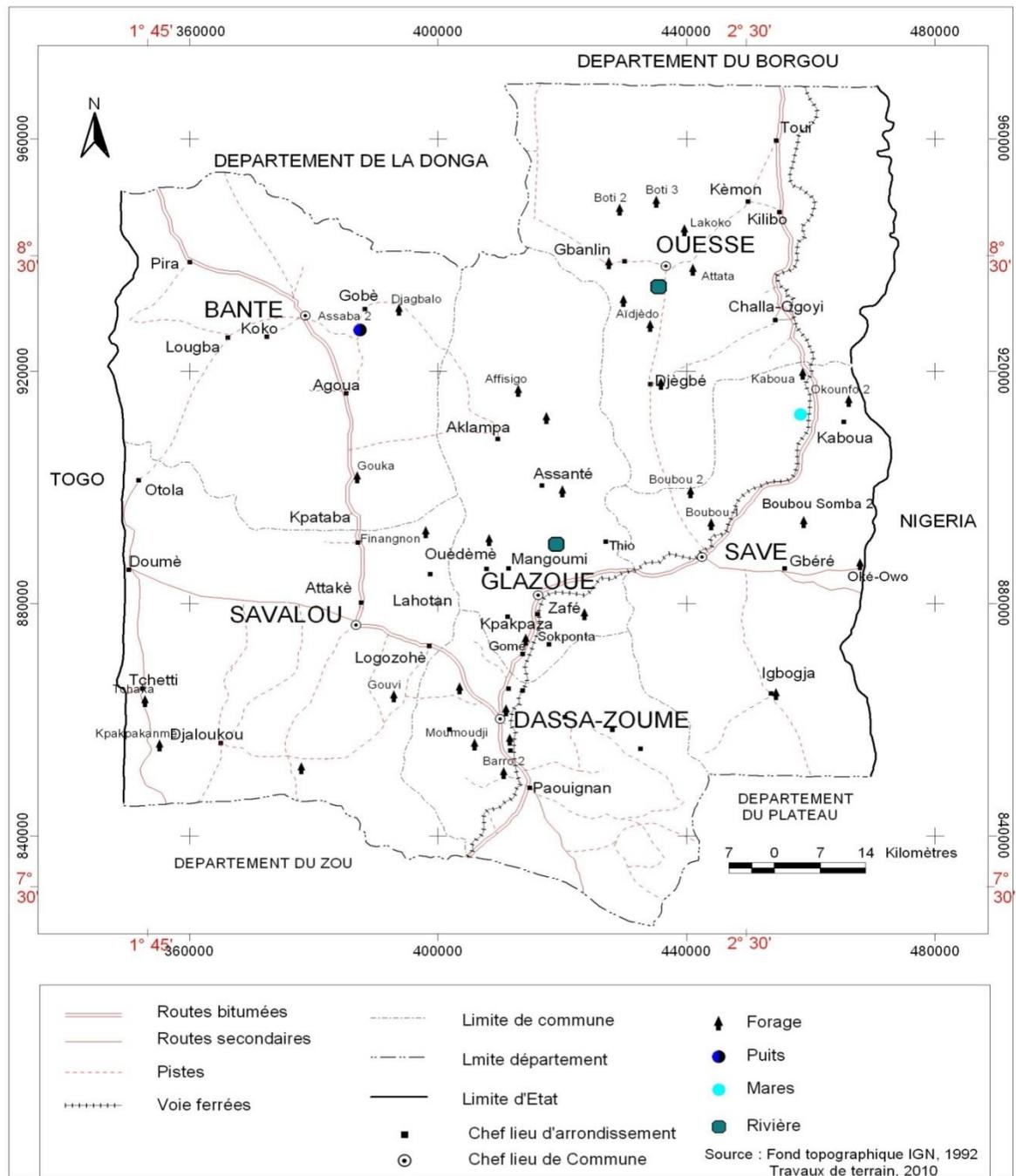


Figure N°7: Carte géographique du département des Collines: site de prélèvement d'eau (site1)

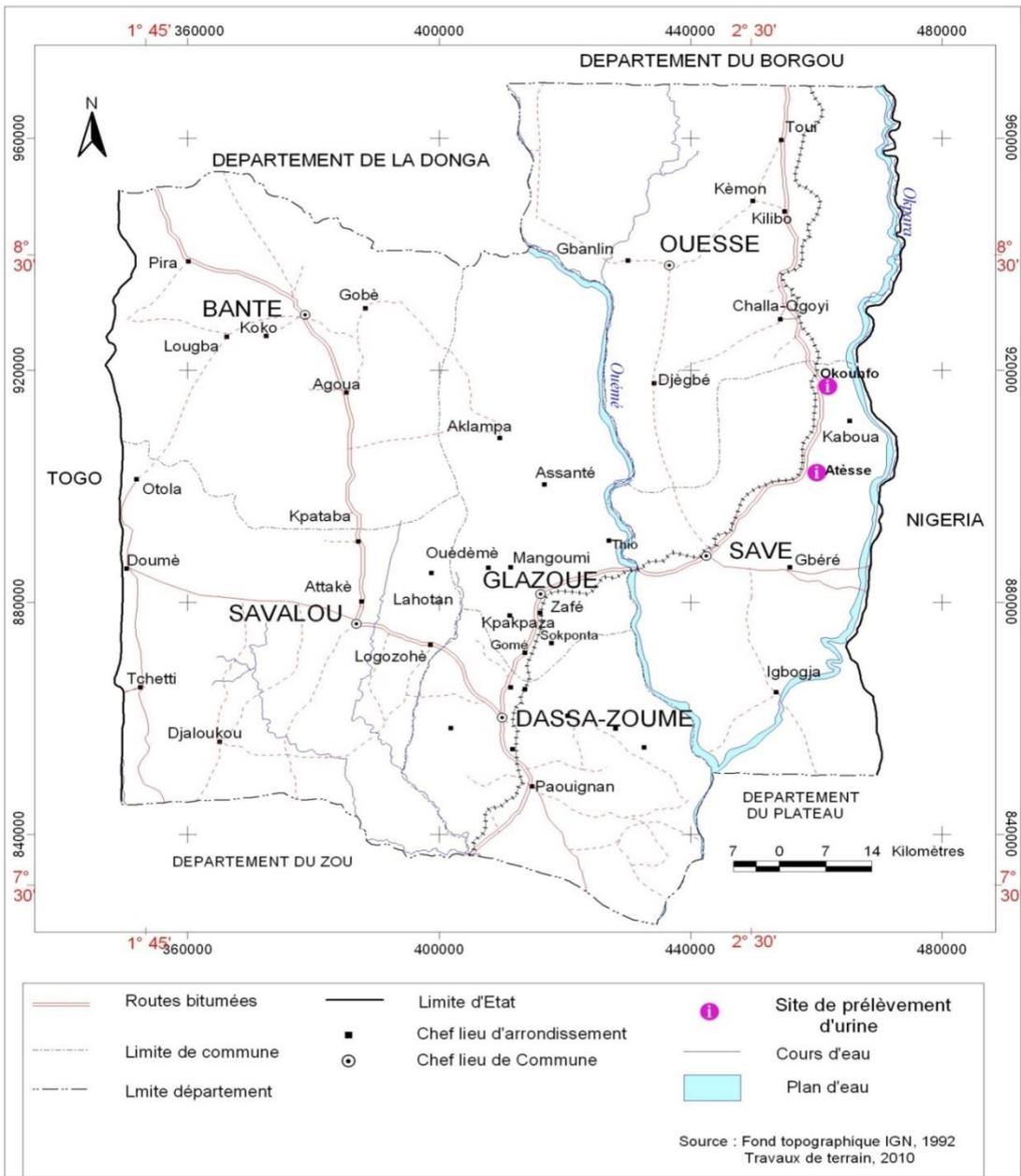


Figure N°8 : Carte géographique du département des Collines: site de prélèvement d'urine (site2)

En résumé, les troubles dus aux carences iodées entraînent des prévalences élevées des pathologies thyroïdiennes. Un travail préliminaire dans cette optique l'avait montré. Dans notre série, l'évaluation de la carence de l'iode dans les sources d'eau du département des collines l'a confirmé. Ce travail a donné lieu à une publication : SEZAN Alphonse, AHOKPE Mélanie, AKPONA Simon. **2009** – **Troubles dus aux carences iodées au Bénin**. Int. J. Biol. Chem. Sci., 3(6) : 1246 -1257,

PUBLICATION N°1

Références:

Alphonse SEZAN, Mélanie AHOKPE, Simon AKPONA. 2009

Troubles dus aux carences iodées au Bénin. Int. J. Biol. Chem. Sci.3(6):

1246-125



Troubles dus aux carences iodées au Bénin

Alphonse SEZAN^{1*}, Mélanie AHOKPE² et Simon AKPONA²

¹ Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou, République du Bénin.

² Laboratoire de Biochimie, FSS, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou, République du Bénin.

* Auteur correspondant, E-mail: alphonse.sezan@fast.uac.bj, Tel: 00 229 96 81 79 14 ou 00 229 94 14 31 60

RESUME

Les troubles dus à une carence iodée entraînent des prévalences élevées des pathologies thyroïdiennes. Au Bénin, (coordonnées géographiques : 930N, 215E source : CIA World Factbook version du mai 2008) un travail préliminaire avait montré une prévalence élevée de celles-ci. Dans ce travail, nous avons évalué la carence de l'iode dans les différentes sources d'eau (rivière, forage, mares, puits) rencontrées dans le département des Collines. La mesure de l'iode dans des eaux et l'iodurie est basée sur l'action catalytique de l'iode sur la réaction entre le cérium IV et l'arsenic III. La concentration minimale de l'iode obtenue pour tout le département est de 0 µg/L (Botti-Houégbo, commune d'Ouèssè), alors que la plus élevée est 44 µg/L dans la localité de Daho, commune de Dassa-Zoumè avec une valeur médiane de 16 µg/L. A Atèssè, la valeur minimale de l'iodurie est 1 µg/L, la valeur maximale est 70 µg/L avec une médiane de 25 µg/L. Alors qu'à Okounfo, la valeur maximale de l'iodurie est de 150 µg/L détectée chez 3,3% de la population et la valeur minimale est de 35 µg/L chez 3,3% de population avec une médiane de 74,5 µg/L. Le sol est pauvre en iode, les habitants ayant un taux d'iodurie bas sont alors soumis à une perturbation permanente du fonctionnement de la glande thyroïde.

© 2009 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : Eau, Iodure, Iodurie, Carences iodées, Goitre.

INTRODUCTION

Les troubles dus à une carence iodée sont devenus un important problème de santé publique dans 130 pays et touchent au total 740 millions de personnes. Bien que des progrès mesurables remarquables soient actuellement accomplis grâce à la supplémentation des aliments en iode à travers son iodation, on estime que près de 50 millions de personnes portent encore, à des degrés divers, les séquelles liées à ces troubles (Nauman et al., 1996 ; Houston, 1999 ; Wang et al., 2009).

Ce sont des perturbations qui provoquent des lésions cérébrales, le

crétinisme, et entraînent des fausses couches, une réduction de la fertilité et le goitre. Ils constituent la cause d'arriération mentale la plus importante et aussi la plus facile à prévenir.

En effet, l'iode est un élément minéral et un oligo-élément dont le seul rôle connu est son incorporation dans les hormones thyroïdiennes, elles-mêmes régulatrices du développement de l'activité de la plupart des systèmes de l'organisme (Delange et al., 2002; Bazrafshan et al., 2005).

Dans les régions côtières, un phénomène d'évaporation et de précipitation entretient une concentration résiduelle d'iode

dans les sols de surface et qui se retrouve dans les produits agricoles ou dérivés.

Cependant dans les régions plus éloignées de l'océan, l'apport en iode repose essentiellement sur les aliments marins ou les aliments enrichis en cet oligo-élément. Ceci fait de la carence en iode, une maladie non seulement nutritionnelle, mais aussi une maladie géographique (Aminorroya et al., 2009). Les manifestations de la carence en iode ont été constatées au sein des populations du Septentrion et du Centre du Bénin particulièrement dans le département des Collines (Van Den Briel et al., 2001 ; Gangbo et al., 2005).

Ce travail vise globalement à mesurer la teneur de l'iode dans les eaux de différentes sources des six communes du département des Collines et de déterminer le profil de l'iodurie (Taux de l'iodure dans l'urine de 24 h) des individus à risque dans ces régions.

MATERIEL ET METHODES

Cadre d'étude

Notre travail a été effectué à l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) dans le Laboratoire de Pharmacologie et d'Hormonologie de Cotonou au Bénin. Les échantillons ont été prélevés dans le département de Collines.

Matériels

Le prélèvement d'un échantillon d'eau, en vue des analyses physico-chimiques et bactériologiques est une opération qui nécessite beaucoup de soins. Il conditionne les résultats analytiques et a des conséquences sur l'interprétation qui en sera faite. Pendant six mois (Janvier à Juin 2006), les échantillons pour le dosage de l'iode sont prélevés dans des flacons en plastique transparent de 50ml. Au préalable, ces flacons ont été bien lavés avec de l'eau déminéralisée, puis enveloppés de papier kraft et de papier en aluminium.

Une fois remplis, les flacons en plastique sont remontés, nettoyés, étiquetés et placés au frais dans une glacière contenant des accumulateurs de froid, pour les analyses en

laboratoire. Les remplis d'eau sont conservés à 4 °C.

Le spectrophotomètre SECOMAM 750 est utilisé pour effectuer les mesure de variation de densité optique.

Méthodes

Dosage de l'iode dans l'eau

Notre travail a porté sur 53 échantillons d'eau prélevés dans différents forages dans les communes de DASSA-ZOUME, SAVALOU, GLAZOUE, SAVE, OUESSE et BANTE de la région des Collines. Les échantillons sont repartis de la façon suivante : 03 à BANTE, 08 à DASSA-ZOUME, 12 à GLAZOUE, 14 à OUESSE, 05 à SAVALOU et 11 à SAVE. Ces différents échantillons d'eaux ont été analysés afin d'en déterminer la teneur en iode.

La méthode spectrophotométrique d'absorption moléculaire par réduction catalytique du cérium, permet de doser des concentrations de 5 à 100 µg/L (Grases et al., 1985 ; Plantin-Carrenart et al., 2004).

Au cours de la réduction des sels cériques de couleur jaune en sels céreux incolores par l'acide arsénieux, l'iode agit comme catalyseur. La réaction est accélérée proportionnellement à la teneur en iode.

Les standards sont : 5 ; 0, 7,5 ; 10 ; 12,5 ; 15 ; 17,5 ; 20 ; 22,5. Exprimés en µg /litre de solution KI. Dans cette technique, la lecture se fait à 420 nm.

Le test a consisté à :

- Introduire dans chaque tube 5mL des différentes sources d'eau (tube n°1 étant le tube témoin).
- Ajouter dans chaque tube 15mL d'eau distillée (mettre 20 mL d'eau distillée dans le tube témoin).
- Ajouter dans chaque tube 1mL de la solution de NaCl 10%.
- Verser dans chaque tube 2mL d'arsénite de sodium préparé à 0,1N.
- Agiter et placer les tubes au thermostat à 30 °C quelques minutes.
- Verser dans chaque tube 2 mL de la solution de sulfate de cérium préparée à 0,04N.
- Procéder à la lecture des densités optiques (DO) exactement 20 minutes après avoir

ajouté la solution de sulfate de cérium, les tubes ayant été maintenus dans le bain thermostatique.

La courbe de calibration (Figure 1) nous a permis de déterminer les concentrations en iodure (I^-) des différentes sources d'eau du département des collines.

Dosage de l'Iode dans l'urine de 24 h

Des prélèvements d'urine de 24 h ont été effectués dans certaines localités de Savè. Soixante quatre (64) individus ont été prélevés à Atessé et soixante dix-huit (78) à Okounfo en vue de déterminer la concentration d'iode urinaire dans la population choisie. La méthode de prélèvement consiste à remettre aux habitants de ces localités des pots de 1,5 litre dans lesquels ils urinent tout au long de la journée (24 h).

L'iodure urinaire est déterminé comme dans le cas des eaux pour exprimer le taux d'iode urinaire dans l'urine de 24 h.

RESULTATS

Dosage de l'iodure dans les eaux du département de Collines

Au total 53 localités ont été repérées dans les six communes pour effectuer le dosage de l'iode dans les différentes catégories d'eau présentes dans le département des Collines.

La concentration minimale trouvée est de 0 $\mu\text{g/L}$ alors que la plus élevée est de $44 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$ avec une valeur médiane de $16 \mu\text{g/L}$. Cette valeur médiane est une valeur représentative obtenue sur trois séries de valeur.

Les eaux de forage sont principalement riches en iode par rapport aux eaux de puits ou de rivière. Par exemple les concentrations de I^- mesurées dans les eaux de rivière ou de puits sont comprises entre $7 \pm 0,54 \mu\text{g/L}$ et $30 \pm 1 \mu\text{g/L}$ alors que l'eau de forage peut contenir jusqu'à $44 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$ d'iodure.

Afin d'apprécier la distribution de l'iode dans chaque commune, l'évolution de sa concentration est présentée sous forme d'histogramme.

Dans la commune de Bantè, le taux d'iode dans l'eau sur trois localités : Gouka, Assaba 1 et Assaba 2 a été déterminé. Les forages de Gouka sont deux fois plus riches en iode que ceux d'Assaba dans cette commune. (Figure 2).

Les variations de la concentration de l'iode dans les eaux de la commune de Dassa-Zoumè sont représentées sur la figure 3. Huit localités ont été choisies pour faire cette analyse. La concentration la plus élevée $44 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$ se trouve dans les eaux de forage de Daho 2 et la plus faible, $18 \pm 0,24 \mu\text{g/L}$ est enregistrée dans l'eau de forage à Barro (Figure 3).

Dans la commune de Glazoué des valeurs nulles ont été enregistrées (forage de Madengué). Les valeurs les plus élevées ($38 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$) sont enregistrées dans les forages de Hoco et de Gbanlinsoué (Figure 4).

Le même schéma est observé dans la commune de Ouèssè où les valeurs nulles ont observées à Botti-Houégbo ; Wohounwodji ; Jérusalem et Ligadji. La valeur maximale ($30 \pm 1 \mu\text{g/L}$) est exprimée à Botti-Houégbo (rivière) (Figure 5).

Dans la commune de Savalou, on peut noter la valeur la plus élevée égale à $20 \pm 0,78 \mu\text{g/L}$ (Figure 6).

Dans la commune de Savè, onze localités ont été sélectionnées pour analyse. La valeur la plus élevée ($38 \pm 0,80 \mu\text{g/L}$) est observée à Bèssè alors qu'une valeur largement en dessous de la médiane départementale est observée à Okounfo ($8 \pm 0,54 \mu\text{g/L}$) (Figure 7).

La variation de la teneur de l'iode dans les eaux du département des Collines est très remarquable ($0 - 44 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$).

Une hétérogénéité dans la distribution de l'iode dans l'eau à travers tout le département est visible.

D'une façon générale, les concentrations les plus élevées sont obtenues dans les eaux de forages.

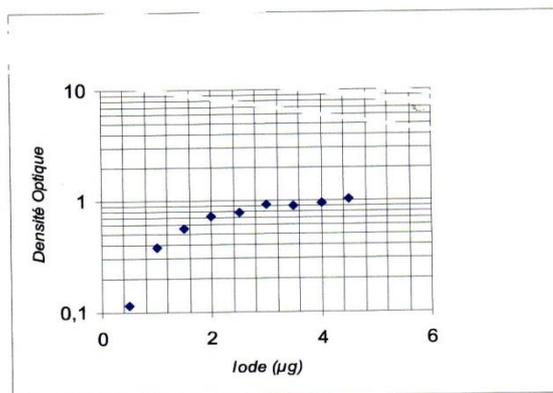
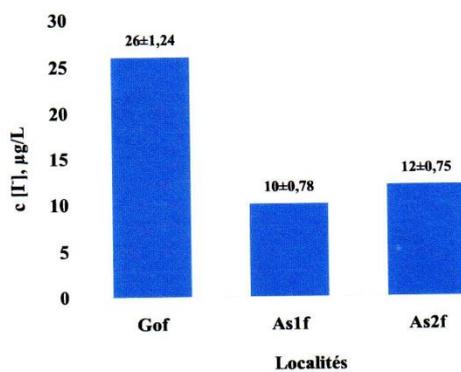
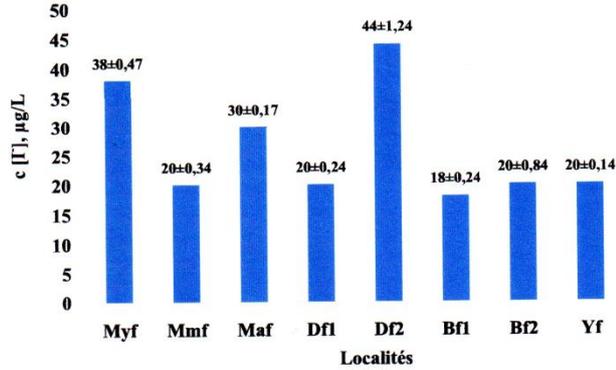


Figure 1 : Courbe de calibration de dosage de l'iode. Cette courbe de calibration est réalisée comme décrite dans les "Matériel et méthode" et a servi à la détermination des concentrations des iodures.



Gouka, forage = Gof
Assaba 1, forage = As1f
Assaba 2, forage = As2f

Figure 2 : Répartition de l'iode dans les eaux de forage dans la commune de Bantè. La plus grande concentration (26±1,24 µg/L) se situe dans la localité de Gouka et la plus basse (10±0,78 µg/L) dans la localité d'Assaba 1. Les valeurs d'iodurie exprimées en µg/L sont des moyennes de trois déterminations effectuées sur chaque type d'eau.



Moumoudji(qtier Yawa), forage	=	Myf
Moumoudji(qtier Moumou), forage	=	Mmf
Moumoudji(qtier Assako), forage	=	Maf
Daho, forage	=	Df1
Daho2, forage	=	Df2
Barro, forage	=	Bf1
Barro2, forage	=	Bf2
Yawa, forage	=	Yf

Figure 3 : Répartition de l'iode dans les eaux de forage dans la commune de Dassa-Zoumè. La plus grande concentration (44±1,24 µg/L) se situe dans la localité de Daho 2 et la plus basse (18±0,24 µg/L) dans la localité de Barro. Les valeurs d'iodurie exprimées en µg/L sont des moyennes de trois déterminations effectuées sur chaque type d'eau.

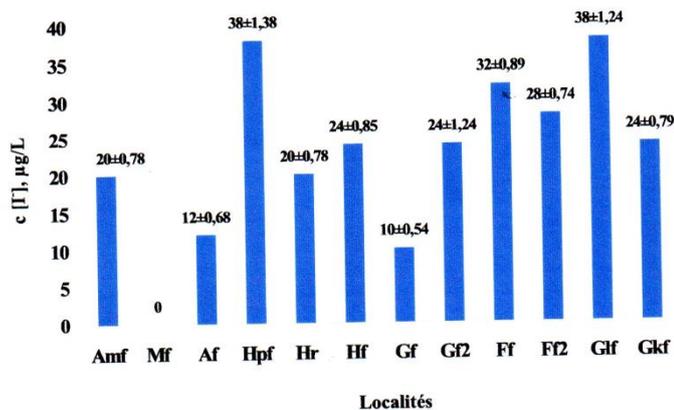
Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'océan, la concentration diminue (Figure 8).

Mesure de l'iodurie dans les localités d'Atèssè et d'Okounfo.

La figure 9 présente les résultats concernant les mesures d'iodurie dans les localités d'Atèssè et d'Okounfo.

La plus petite valeur de l'iode urinaire est de 1±0,04 µg/L; la valeur la plus élevée est de 70±0,47 µg/L avec une médiane de 25

µg/L à Atèssè (Figure 9). En outre, la valeur la plus élevée déterminée de l'iodurie est de 150±2,5 µg/L et est détectée chez 3,3% de la population alors que la valeur minimale est de 35±0,42 µg/L chez une population de 3,3%. La médiane dans cette localité est de 74,5 µg/L. Les habitants d'Okounfo éliminent plus d'iode que ceux d'Atèssè. Les deux médianes restent assez basses. Ainsi, s'exprime une carence sévère d'iode urinaire comparé aux données de l'OMS (Delange et al., 1991).



Adouréko ma(Agbo, forage)	=	Amf
Madengué, forage	=	Mf
Affisigo, forage	=	Af
Hoco, camp peulh, forage	=	Hpf
Hoco, eau de rivière	=	Hr
Hoco, forage	=	Hf
Goto, forage	=	Gf
Goto 2, forage	=	Gf2
Finangnon, forage	=	Ff
Finangnon 2, forage	=	Ff2
Gbanlinsansoué, forage	=	Glf
Gbankpogandji, forage	=	Gkf

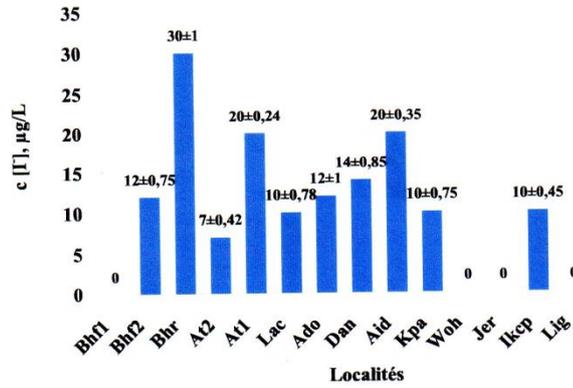
Figure 4 : Sur ce graphique, est représentée la répartition de l'iode dans les eaux de forage dans la commune de Glazoué. Les plus grandes concentrations ($38 \pm 1,38 \mu\text{g/L}$) se situent dans la localité de Hoco et ($38 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$) dans la localité de Gbanlinsansoué et la plus basse ($10 \pm 0,54 \mu\text{g/L}$) dans la localité de Goto. Les valeurs d'iodurie exprimées en $\mu\text{g/L}$ sont des moyennes de trois déterminations effectuées sur chaque type d'eau.

DISCUSSION

Endémique depuis longtemps, le goitre est devenu un problème de santé publique. Aujourd'hui, la lutte contre les troubles occasionnés par les carences en iode constitue désormais une priorité pour les instances internationales.

Au Bénin, dans le département des Collines et singulièrement dans les localités

d'Atèssè et d'Okounfo, le contenu naturel du sol en iode s'épuise avec l'érosion, ce qui entraîne un appauvrissement de l'alimentation de ces populations en iode. Dans ces conditions il leur est difficile d'échapper aux troubles dus aux carences en iode dans un contexte géochimique.



Botti-houégbo, forage	=	Bhf1
Botti-houégbo, forage	=	Bhf2
Botti-houégbo, rivière	=	Bhr
Attata2	=	At2
Attata1	=	At1
Lakoko	=	Lac
Adougou	=	Ado
Danigbé	=	Dan
Aidjèdo	=	Aid
Kpakiti	=	Kpa
Wohounwodji	=	Woh
Jerusalem	=	Jer
Ikémon camp peulh	=	Ikcp
Ligadji	=	Lig

Figure 5: La représentation graphique montre que dans les localités de Botti-houégbo, de Wohounwodji, de Jérusalem et de Ligadji ne comportent pas de l'iode dans les eaux souterraines. Le maximum de l'iode est observé dans la rivière de la localité de Botti-houégbo ($30 \pm 1 \mu\text{g/L}$). Les valeurs d'iodurie exprimées en $\mu\text{g/L}$ sont des moyennes de trois déterminations effectuées sur chaque type d'eau.

Nous avons choisi dans nos travaux l'eau comme véhicule de transport indispensable à la vie de ces populations et sujette à de vastes programmes humanitaires.

Dans cette partie du travail, nous avons dosé l'iode principalement dans les eaux de forage. La médiane trouvée $16 \mu\text{g/L}$ correspond à celle obtenue par d'autres

auteurs qui ont effectué le même type de travail en Egypte (Nawal et al., 1997). La teneur de l'iode dans l'eau passe de 0 à $44 \pm 1,24 \mu\text{g/L}$ et reste largement en dessous de $100 \mu\text{g/L}$ (OMS). Cette valeur de $44 \mu\text{g/L}$ est très inquiétante car elle est annonciatrice d'une prédisposition des habitants aux troubles dus aux carences en iode.

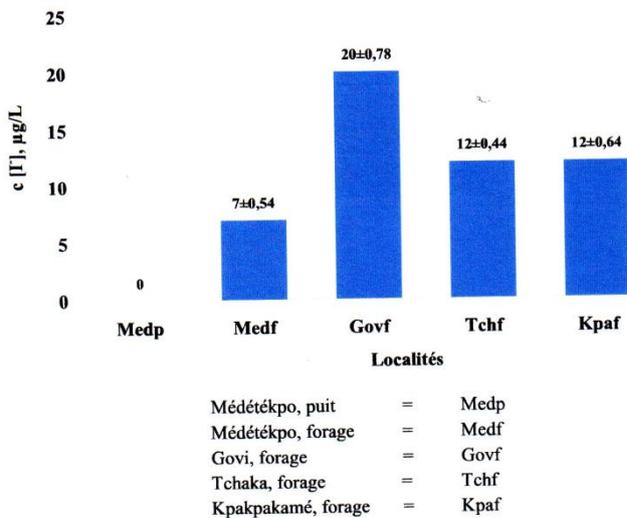


Figure 6 : Répartition de l'iode dans les eaux de forage dans la commune de Savalou. La plus grande concentration (20±0,78 µg/L) se situe dans la localité de Govi et la plus basse (0 µg/L) dans la localité de Médétékpo. Les valeurs d'iodurie exprimées en µg/L sont des moyennes de trois déterminations effectuées sur chaque type d'eau.

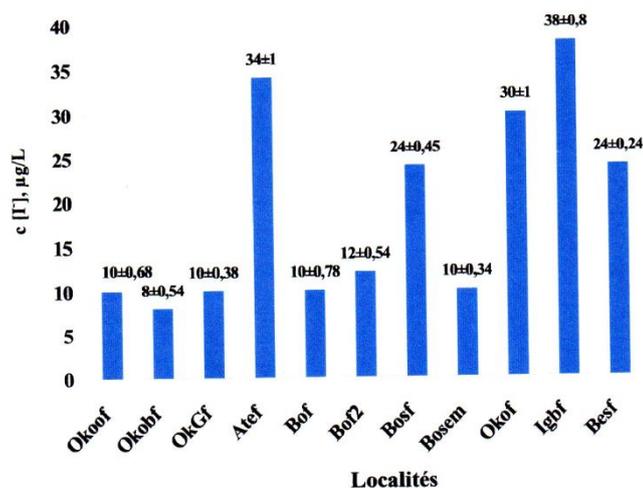
Dans les localités choisies, une attention particulière doit être accordée aux eaux de forages. Nous avons évalué la concentration de l'iode par rapport aux distances entre les lieux de forage et la mer et nous avons constaté que l'iode dans l'eau diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la mer. D'après ce résultat, on peut suggérer que le sol est lessivé au cours du temps et que l'iode diminue avec les conditions géographiques, par exemple des plateaux vers les montagnes.

Pour évaluer l'impact de la distribution spatiale de l'iode sur les carences iodées induit par celle-ci, nous avons choisi deux localités dans la commune de Savè ; il s'agit d'Atèssè et d'Okounfo où des dosages de l'iode urinaire sur l'urine de 24h ont été effectués.

Les valeurs médianes (25 µg/L à Atèssè) et (74,5 µg/L à Okounfo) ont été déterminées. Les concentrations d'iodurie trouvées sont largement en dessous de celles obtenues par Delange et al. (1991), 201 µg/L, et Wang et al. (2009), 191,8 µg/L. La fréquence des valeurs supérieures à 100 µg/L (ce qui représente pour l'OMS, un statut normal de thyroïde et une absence de troubles dus aux carences iodées) est de 0% à Atèssè et 16,6% à Okounfo (Tableau 1).

Des fréquences de 31,6% à Atèssè et 80% à Okounfo pour des concentrations entre 50 et 100 µg/L peuvent signaler un risque d'endémie légère.

Pour des fréquences de 28,9% à Atèssè et 3,4% à Okounfo et pour des valeurs comprises entre 25 et 50 µg/L, on parle d'endémie moyenne.



Okoufo (oké oba), forage	=	Okoof
Okoufo (isalé oba), forage	=	Okobf
Okoufo(Goudron), forage	=	OkGf
Atessè, forage	=	Atef
Boubou, forage	=	Bof
Boubou2, forage	=	Bof2
Boubou, somba, forage	=	Bosf
Boubou, somba, eau de mare	=	Bosem
Oké owo, (chef lieu), forage	=	Okof
Igbodja, forage	=	Igbf
Bessé, forage	=	Best

Figure 7 : Répartition de l'iode dans les eaux de forage dans la commune de Savè. La plus grande concentration ($38 \pm 0,80 \mu\text{g/L}$) se situe dans la localité d'Igbodja et la plus basse ($8 \pm 0,54 \mu\text{g/L}$) dans la localité d'Okounfo (Isalé Oba). Les valeurs d'iourdie exprimées en $\mu\text{g/L}$ sont des moyennes de trois déterminations effectuées sur chaque type d'eau.

Pour des valeurs inférieures à $25 \mu\text{g/L}$, on note une endémie grave et cela est bien observé à Atessè avec un taux de 39,5% de la population concernée et à Okounfo avec un taux nul (0%).

Les valeurs des concentrations de l'iourdie témoignent des troubles dus aux

carences iodées dans ces localités du Bénin. Lorsque l'apport en iode est insuffisant dans une population, apparaissent des anomalies de la fonction thyroïdienne, puis un goitre, une diminution de la fertilité, une augmentation du taux d'avortement et de la mortalité périnatale. Le goitre endémique constitue

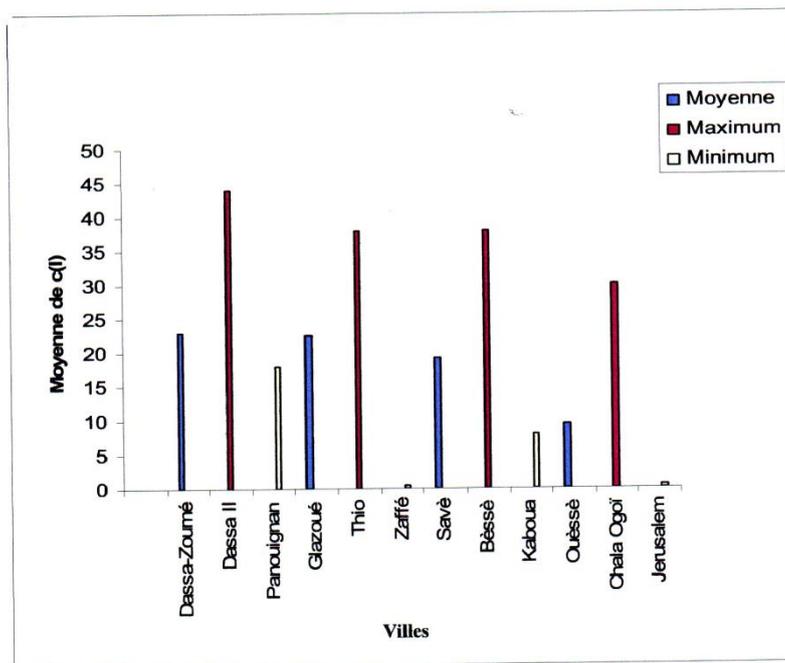


Figure 8 : Evolution de la carence en iode en fonction de la situation géographique par rapport à l'océan. Les valeurs exprimées sur cette figure montrent une diminution de l'iodurie en allant éloignant de la mer. C'est-à-dire : la ville d'Ouèssè est plus près de la mer que celle de Dassa-Zoumé.

l'aspect le plus spectaculaire de la carence en iode.

Le taux d'iodurie à Atèssè et Okounfo est faible. Ceci pourrait bien être à l'origine des troubles dus à la carence iodée. Il est possible, par des mesures préventives, de revenir à des taux normaux d'iodurie. Pour cela, deux méthodes peuvent être exploitées:

- Souffler l'iode dans l'eau de forage
- Informer la population sur l'intérêt de la consommation d'eau iodée
- Eventuellement promouvoir la consommation du sel iodé à leur niveau.

Conclusion

La carence de l'iode dans l'eau est à l'origine des perturbations thyroïdiennes. Dans les zones endémiques, le sol est complètement lessivé et entraîne une carence accrue de l'iode.

Pour obtenir une eau avec une concentration adéquate en iode, il faudra descendre très bas dans les forages. Les eaux des forages ont une concentration d'environ 30 à 44 µg/l. Les utiliser comme eau de boisson règle en partie les problèmes de santé liés à une perturbation thyroïdienne.

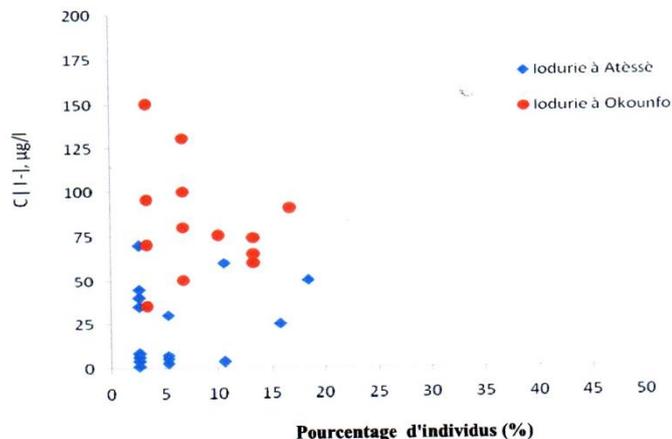


Figure 9 : profil de l'iodurie dans les localités d'Atèssè et d'Okounfo. La plus petite valeur de l'iodurie urinaire ($1\pm 0,04 \mu\text{g/L}$) est déterminée à Atèssè et la valeur la plus élevée ($150\pm 2,5 \mu\text{g/L}$) est déterminée à Okounfo.

Tableau 1: Classification de la carence selon l'OMS.

Concentration de l'iode	Endémie	Pourcentage d'individus	
		Atèssè	Okounfo
$\geq 100 \mu\text{g/l}$	Normale	0	16,6
entre 50 et $100 \mu\text{g/l}$	Légère	31,6	80
entre 25 et $50 \mu\text{g/l}$	Moyenne	28,9	3,4
$< 25 \mu\text{g/l}$	Grave	39,5	0

Ce tableau présente les normes d'OMS (Delange et al., 1991) par rapport à l'identification d'une endémie de perturbation thyroïdienne en rapport avec l'iodurie. Ainsi on peut constater qu'à Atèssè, 39,5% de la population présentent une endémie grave contre 3,4% d'individus présentant une endémie moyenne à Okounfo.

Toutefois, il serait très important de procéder au contrôle des autres éléments nutritifs contenus dans ces eaux de forage.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aminorroaya A, Janghorbani M, Amini M, Hovsepian S, Tabatabaci A, Fallah Z. 2009. The prevalence of thyroid

dysfunction in an iodine-sufficient area in Iran. *Arch Iran Med.*, **12**(3): 262-270.

Bazrafshan HR, Mohammadian S, Ordookhani A, Abedini A, Davoudy R, Pearce EN, Hedayati M, Azizi F, Braverman LE. 2005. An assessment of urinary and breast milk iodine concentrations in lactating mothers from

- Gorgan, Iran. *Thyroid*, **15**(10): 1165-1168.
- Delange F, Chapuis P. 1991. *L'iode, les Oligo-éléments en Médecine et Biologie*. Lavoisier Editions : Paris ; 391-423.
- Delange F, de Benoist B, Burgi H. 2002. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization*, **80**(8): 633-636.
- Gangbo F, Sezan A, Yessouffou G, Darboux R. 2005. Effets de la chloroquine sur la production d' H₂O₂ et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc. *Journal de la Société de Biologie Clinique*, **009** : 16-20.
- Grases F, Forteza R, March JG, Cerda V. 1985. A simple thermometric technique for reaction-rate determination of inorganic species, based on the iodide-catalyzed cerium (IV)-arsenic (III) reaction. *Talanta* , **32**(2): 123-126.
- Houston R. 1999. Iodine: physiology, dietary source and requirement. In *Encyclopedia of Human Nutrition*, Strain JJ, Caballero B (eds). Academic Press: London.
- Nauman J, Glinnoer D, Braverman LE, Hostaler U. 1996. *The Thyroid and Iodine*. FK Schattauer, Eds: Stuttgart.
- Nawal LA, El-Sayed, Zahira M, Gad, Laila H, Hanaa M, Ismail, Fikrat F, El Sahn, Ashry G. 1997. Iodine deficiency disorders among primary school children in Kafr Eiseikh, Egypt.
- Plantin-Carrenard E, Cattan F, Aurengo A, Dumérat B, Foglietti MJ, Beaudeau JL. 2004. Analytical aspects of the semiquantitative determination of urinary iodine using ferroin: value of rapid screening for iodine deficiency or excess. *Ann. Biol. Clin.*, **62**(4): 456-461.
- Van den Briel T, West CE, Hautvast JG, Ategbo EA. 2001. Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing thresholds in children in Benin. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **55**(9): 763-768.
- Wang Y, Zhang Z, Ge P, Wang Y, Wang S. 2009. Iodine deficiency disorders after a decade of universal salt iodization in a severe iodine deficiency region in China. *Indian J. Med. Res.*, **130**(4): 413-417.

L'étude réalisée sur les troubles dus à la carence iodée dans les Collines nous a permis d'aborder également le cas des perturbations thyroïdiennes adultes et néonatales respectivement dans les villes de Tanguiéta et de Cotonou.

2.2- Perturbations thyroïdiennes

2.2.1- Perturbations thyroïdiennes adultes dans la ville de Tanguiéta

Les troubles de la carence iodée entraînent dans l'organisme des perturbations thyroïdiennes qui sont devenues un problème de santé publique. En effet, la thyroïde comme toute glande de l'organisme, est parfois sujette à des perturbations diverses susceptibles de compromettre le bon fonctionnement de nombreux organes. Il s'agit :

- des anomalies de fonctions : les hypothyroïdies, les hyperthyroïdies.

Les hypothyroïdies se définissent comme une diminution du fonctionnement de la thyroïde avec pour conséquence une baisse de la synthèse des hormones thyroïdiennes T_4 et T_3 et leurs formes libres. Les hyperthyroïdies constituent une exagération du fonctionnement de la glande thyroïde et a pour conséquence une production accrue supérieure à la normale d'hormones thyroïdiennes. Il en résulte des signes de souffrance tissulaire métabolique : la thyrotoxicose. (tableau II)

- des anomalies de structures : les goitres, les kystes, les nodules, les cancers, les thyroïdites etc. (tableau N°II).

L'objectif spécifique de ce travail est d'évaluer la fréquence des perturbations thyroïdiennes dans la région de Tanguiéta (Nord du Bénin).

En résumé les perturbations thyroïdiennes sont connues pour être un problème de santé publique dans le monde. Au Bénin, très peu de travaux ont été réalisés dans ce cadre. Nous avons initié ce travail dans le but d'établir le profil des différents types de perturbations. La ville de Tanguiéta au Nord a été choisie pour l'étude.



Figure N°9 : Carte géographique du département de l'Atacora montrant les sites de prélèvements sanguins

Les perturbations thyroïdiennes apparaissent dans la ville de Tanguiéta chez les deux sexes: 32 % dans la population masculine et 46,11 % dans la population féminine.

Les travaux réalisés dans la ville de Tanguiéta ont donné lieu à une publication: SEZAN A., GANGBO F., SENOU M., **AHOKPE M.**, AKPONA S. **2009.** - **Perturbations thyroïdiennes dans la région à risque de tanguiéta.** J. Soc. Clin., N° 013; 5 -11

PUBLICATION N°2

Références :

SEZAN A., GANGBO F., SENOU M., **AHOKPE M.**, AGOSSOU E., AKPONA S. (**2009**). - **Perturbations thyroïdiennes dans la région à risque de Tanguiéta.**
Journal de la Société de Biologie Clinique N° 013; 5-11

PERTURBATIONS THYROÏDIENNES DANS LA REGION A RISQUE DE
TANGUIETA

SEZAN A¹, GANGBO F², SENOU M³, AHOKPE M⁴,
AGOSSOU E¹ et AKPONA S⁴



¹Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

²Département de Biologie humaine, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou ; 01BP188, Cotonou, Bénin

³FSA Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

⁴Laboratoire de Biochimie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou ; 01BP188, Cotonou, Bénin

RESUME

Les perturbations thyroïdiennes sont connues pour être un problème de santé dans presque tous les pays du monde. Au Bénin, rien n'est fait afin de comprendre l'ampleur et l'évolution de ces perturbations.

But : Nous avons initié ce travail dans le but d'établir le profil des différents types de perturbations. La ville de Tanguiéta au Nord du Bénin a été choisie comme ville d'étude.

Méthode : nous avons recueilli le sang veineux chez 320 individus dans la population sélectionnée selon les critères bien définis (sexe, âge profession) 51,87% dans la commune urbaine de Tanguiéta (Brouniessou et Biakou) et 48,13% dans la commune rurale de Taiacou (Nafayoti et Tahongou). Les analyses suivantes ont été réalisées : Dosage de T3, T4 libre, TSH ultra sensible par la technique d'ELISA.

Résultats : Les perturbations thyroïdiennes apparaissent chez les deux sexes (32% dans la population masculine et 46,11% dans la population féminine). D'une façon générale 41,4% des sujets prélevés avaient une perturbation thyroïdienne ; avec un taux de perturbations le plus élevée dans le village de Tahougou et le moins élevée dans le village de Brouniessou. Les perturbations thyroïdiennes touchent les cultivatrices et ménagères (48%) les cultivateurs (35,84%) et les élèves (32,61%). Les perturbations thyroïdiennes sont abondantes dans la ville et régions environnantes de Tanguiéta. Elles touchent principalement les femmes (hypothyroïdies : 19,68%. 13,43% des hommes entre 45-60 ans ont une hyperthyroïdie. Les autres perturbations thyroïdiennes (taux isolement élevés de T3, T4 libre ou TSH) sont évaluées à 7,5%.

Conclusion : Les perturbations thyroïdiennes sont présentes dans cette région de Bénin. Une étude approfondie sur les autres indicateurs biologiques (facteurs goitrigènes) permettra d'élucider profondément la question.

Mots clés : Hormones thyroïdiennes, perturbations thyroïdiennes, goitre, carence iodée

SUMMARY

Thyroid disturbances are known to be a health problem in almost every country in the world. In Benin, nothing is done to understand the extent and evolution of these disturbances.

Objective: That is the purpose of this work, to profile the different types of disturbances. Tanguiéta city in northern Benin has been chosen as target.

Method: We collected venous blood from 320 individuals in the population selected according to defined criteria (sex, age, profession) 51.87% in the urban commune of Tanguiéta (Brouniessou and Biakou) and 48.13% in the rural of Taiacou (Nafayoti and Tahongou). The following tests were performed: determination of T3, free T4, TSH by highly sensitive ELISA technique.

Results: The thyroid disturbances occur in both sexes (32% in males and 46.11% in women) in general 41.4% of subjects had taken a thyroid disturbance, with a rate of disorder on higher in the village of Tahougou and lower in the village of Brouniessou. Thyroid disturbances affecting women farmers and housewives (48%) farmers (35.84%) and students (32.61%). Thyroid disturbances are abundant in the city and surrounding areas of Tanguiéta. They primarily affect women (hypothyroidies: 19.68% and 13.43% there is male between 45-60 years are affected by hyperthyroidism). Other thyroid disturbances (high isolation rate of T3, free T4 or TSH) are 7.5%.

Conclusion: The thyroid disturbances are present in this region of Benin. A detailed study of other biological indicators (goitrogenic factors) will clarify further the issue.

Keywords: Thyroid hormones, thyroid disturbances, goiter, iodine deficiency

INTRODUCTION

Les perturbations thyroïdiennes regroupent les hypothyroïdies, une hyperthyroïdies et d'autres perturbations parmi lesquelles figurent les taux isolément élevés de T3, de T4 ou de TSH. Elles demeurent un problème de santé publique en ce début du nouveau millénaire [1,2] et un problème d'anthropologie générale du point de vue de leur distribution naturelle. Environ un milliard d'individus sont à risque de perturbations thyroïdiennes [1,2] et deux cents millions en sont atteints.

Les perturbations thyroïdiennes sévissent sur tous les continents mais plus encore dans les pays en voie de développement où elles sont généralement dues à une carence de l'iode au niveau de l'alimentation. [3]

La République du Bénin comporte des foyers à risque dans le Zou-Nord et la partie Septentrionale du pays [1,2]. La rareté des données ne permet pas d'en évaluer l'ampleur.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence des perturbations thyroïdiennes dans la région de Tanguéta à travers le dosage des hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline et d'en établir leur profil.

CADRE D'ETUDE

Cette étude s'est déroulée dans la sous-préfecture de Tanguéta, située dans la partie septentrionale du Bénin à 518 km de Cotonou. Cette sous-préfecture a une superficie de 5.456 km² et comporte cinq communes : la commune urbaine de Tanguéta et quatre communes rurales : Cotiakou, N'dahonta, Taïacou, Tanougou.

Les prélèvements ont été effectués dans les communes urbaine de Tanguéta et rurale de Taïacou.

Les échantillons sanguins ont été centrifugés dans le Laboratoire de Biologie médicale de l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguéta. La partie biochimique de l'étude a été effectuée dans le Laboratoire de pharmacologie et d'hormonologie de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA).

MATERIEL ET METHODE

Nous avons recueilli, chez 320 sujets, 5 ml de sang veineux sur des tubes secs. Leurs sérums ont été conservés à 4 degrés et acheminés au Laboratoire de pharmacologie et d'hormonologie de l'ISBA de Cotonou.

Sur chaque échantillon, les dosages biochimiques suivants ont été effectués par la technique ELISA : dosage de la TSHus, dosage de la T3 et dosage de la T4 libre.

La technique ELISA a été réalisée en phase solide. Elle repose sur le principe du sandwich : l'antigène/la substance à doser doit posséder deux sites de fixation antigéniques. Chaque cupule a été recouverte d'un anticorps monoclonal dirigé contre un site antigénique de la chaîne beta de l'hormone à doser.

L'échantillon de sérum à tester a été incubé dans la cupule en même temps que le conjugué marqué par l'enzyme ; ce conjugué est un anticorps monoclonal dirigé contre un site antigénique de la chaîne alpha de l'hormone.

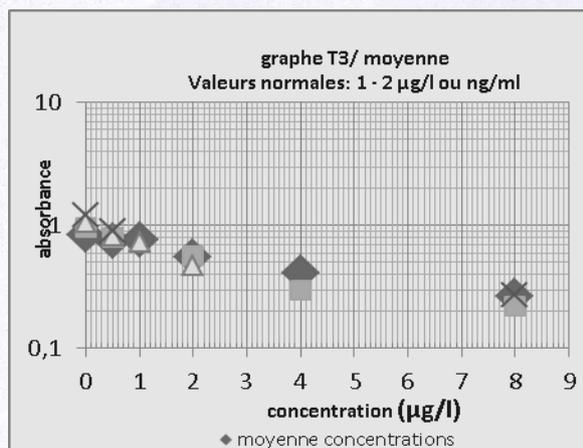


Figure 01 : Courbe d'étalonnage T3 : graphe T3/ moyenne Valeurs normales: 1 - 2 µg/l ou ng/ml

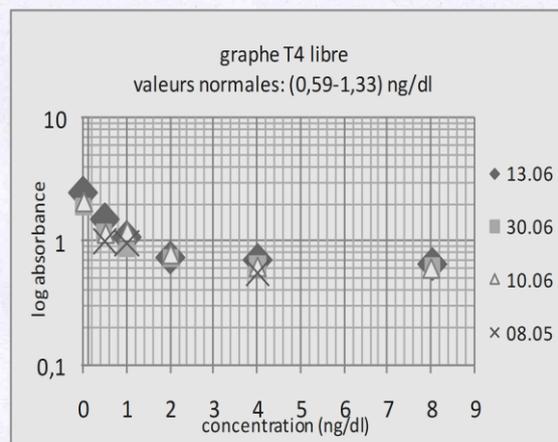


Figure 02 : Courbe d'étalonnage T4 libre : graphe T4 libre valeurs normales: (0,59-1,33) ng/dl

Les figures représentant l'étalonnage de T3 (Figure 1), de T4 libre (Figure 2) et de TSH (Figure 3) sont construites à partir de la technique ELISA et utilisées respectivement pour la détermination des paramètres thyroïdiens T3, T4 libre et TSH.

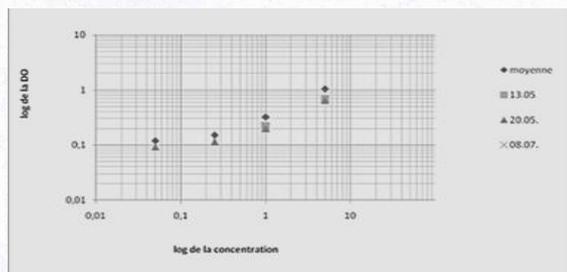


Figure 3 : Courbe d'étalonnage TSH graphe TSH : valeurs normales 0,54 à 4,62 μ UI/m

Après l'incubation, l'excès d'anticorps marqué est éliminé grâce à des lavages. L'addition du substrat au chromogène permet d'obtenir dans chaque cupule, une coloration dont l'intensité est proportionnelle à la quantité d'hormone de l'échantillon. [4]

RESULTATS

Répartition selon les communes

Le nombre de sujets prélevés dans la commune urbaine de Tanguiéta (51,87%) est peu différent du nombre de sujets prélevés dans la commune rurale de Taïacou (48,13%).

Selon le sexe et selon les localités dans les communes

Parmi les échantillons sanguins révélant la présence de perturbations thyroïdiennes :

- ◆ 46,15% proviennent du sexe féminin (Figure 4) ;
- ◆ 49,43% proviennent de Tahongou, un village de la commune rurale de Taïacou 33,33% de Brouniessou, un quartier de la commune urbaine de Tanguiéta (Figure 5).

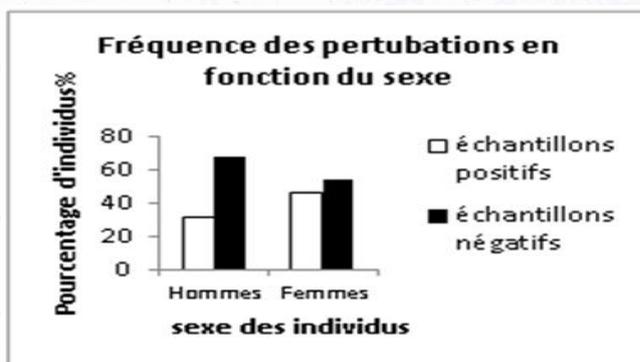


Figure 4 : Fréquence des perturbations en fonction du sexe

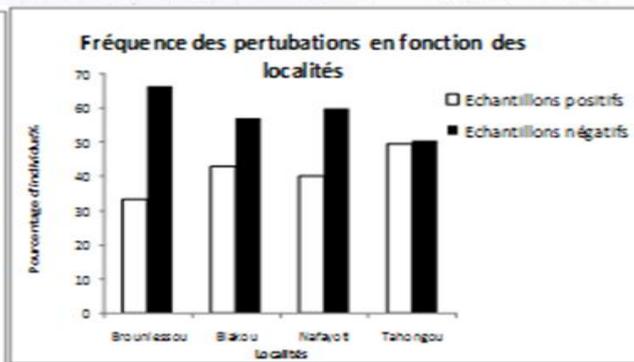


Figure 5 : Fréquence des perturbations en fonction des localités

Selon les professions

Lorsqu'on considère les professions, les cultivatrices et ménagères sont les plus touchées (47,99%). Viennent ensuite, les cultivateurs (35,84%) et les élèves (32,65%). Notre étude n'a pas mis en évidence de perturbations thyroïdiennes au sein des autres professions (Figure 6).

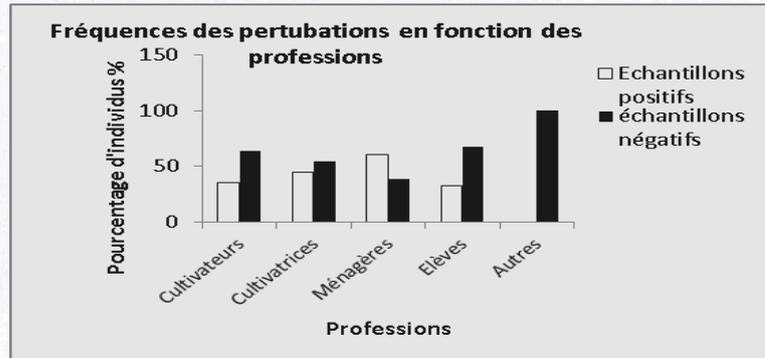


Figure 6 : Fréquence des perturbations en fonction des professions

Perturbations thyroïdiennes, âge et sexe

Trois types de perturbations thyroïdiennes ont été observés : l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie et d'autres perturbations qui sont marquées par des taux isolement élevés de T3, T4 ou TSH (Figure 7).

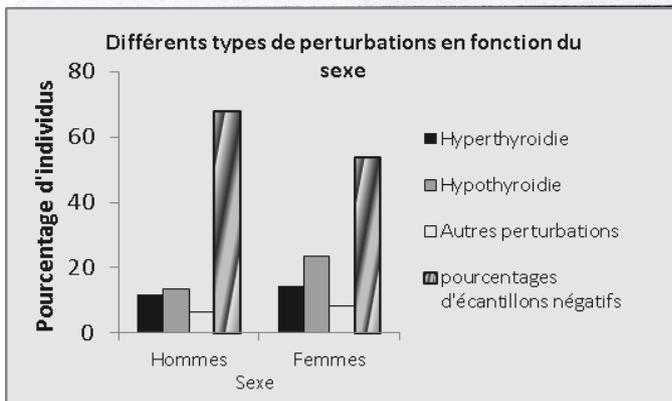


Figure 7 : Différents types de perturbations en fonction du sexe

Hyperthyroïdies en fonction de l'âge et du sexe

Parmi les sujets porteurs d'hyperthyroïdies, ce sont plus les femmes qui sont les plus touchées (65,13%), comparées aux hommes (34,87%). Les femmes adultes âgées de 45 ans à 60 ans sont les plus concernées (62,81%) (Figure 8).

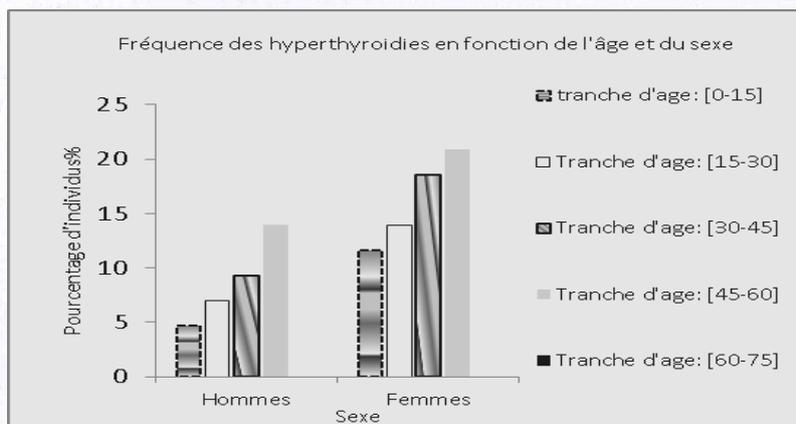


Figure 8 : Fréquence des hyperthyroïdies en fonction de l'âge et du sexe

Hypothyroïdies en fonction de l'âge et du sexe

Parmi les sujets porteurs d'hypothyroïdies, ce sont les femmes qui sont les plus atteintes (73%) comparés aux hommes (27%). Il s'agit d'avantage des femmes adultes dont l'âge est compris entre de 45 ans et 60 ans (Figure 9).

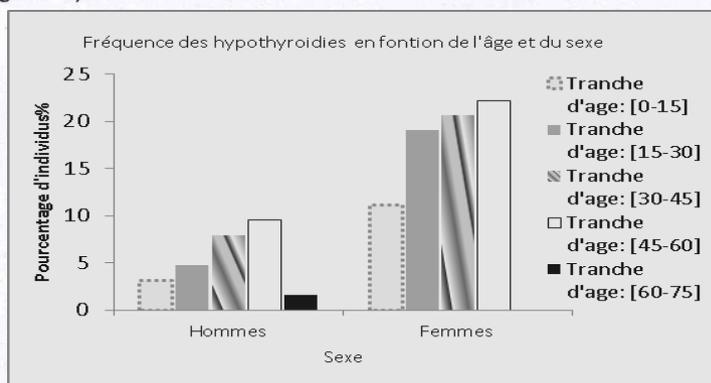


Figure 9 : Fréquence des hypothyroïdies en fonction de l'âge et du sexe

3.1 Perturbations thyroïdiennes et professions

Les ménagères sont plus touchées par les hyperthyroïdies que les cultivatrices porteuses d'hypothyroïdies. Quant aux autres perturbations ceux sont les élèves qui sont les plus atteints. Les autres professions par contre ne sont affectées d'aucune perturbation (Figure 10).

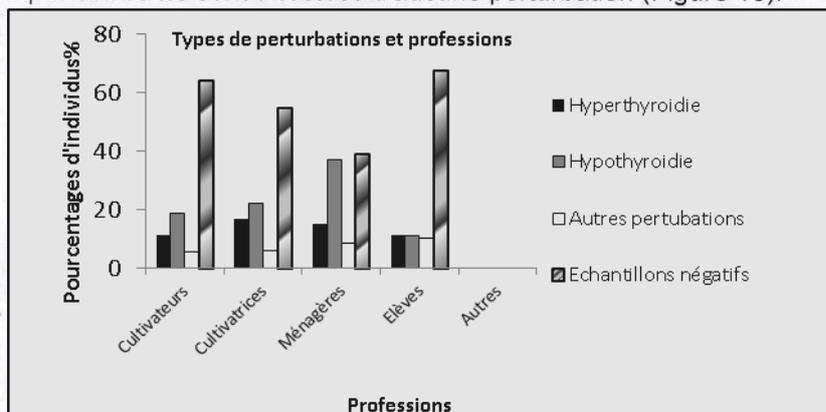


Figure 10 : Types de perturbations et professions

Perturbations thyroïdiennes et localités

Lorsqu'on considère les localités communales, la fréquence d'hyperthyroïdie en tête de liste est observée chez les cultivatrices de Brouniessou (25,4 %) ; viennent celle des ménagères de Nafayoti (15,9 %), des cultivateurs de Brouniessou et des élèves de Tahongou (9,5 %) (Figure 11).

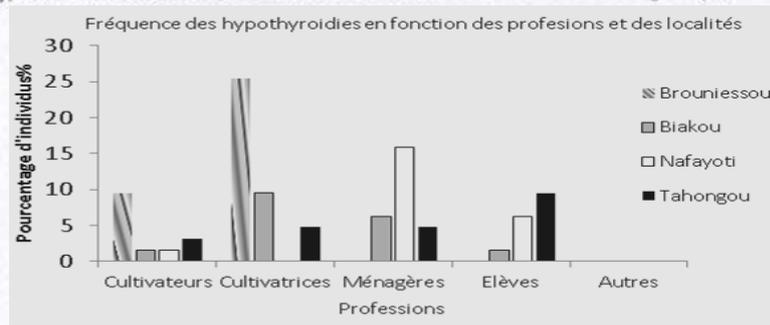


Figure 11 : Fréquence des hypothyroïdie en fonction des professions et des localités

DISCUSSION

Des différents dosages effectués sur les prélèvements issus de la région de Tanguiéta il ressort que la fréquence des perturbations thyroïdiennes est importante dans la zone de Tanguiéta avec un taux de 40,62%. Elles touchent les femmes plus que les hommes avec les taux élevés dans la tranche d'âge de 45 à 60 ans.

Les résultats notre étude interpellent chacun et tous, car les perturbations thyroïdiennes peuvent être secondaires soit à des maladies bénignes telles que la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, soit à des maladies malignes dont le cancer de la thyroïde.

Chez les femmes où elles sévissent, les perturbations thyroïdiennes peuvent être à l'origine de pathologies diverses et variées sur la santé reproductive, telles que : les avortements provoqués, les mortalités infantiles, l'infertilité, etc.

Des résultats semblables aux nôtres ont été décrits par d'autres auteurs qui ont retrouvé des taux de 33,7%, 70% et 62%, respectivement dans les régions de Man Côte d'Ivoire [5], de Fouta Djallon en Guinée [6] et en Casamance au Sénégal [7].

D'après les données de la littérature [5] et [8], ces taux élevés de perturbations seraient dus à une carence alimentaire en iode, oligo-élément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Une supplémentation iodée externe s'avère certainement indispensable dans ces régions montagneuses et enclavées dépourvues aussi d'eau de mer.

Le taux élevé d'hyperthyroïdie observé dans notre étude pourrait être lié à l'alimentation artificiellement enrichi en iode comme la consommation du sel iodé par une frange de cette population de Tanguiéta, hypothèse à vérifier dans d'autres études.

CONCLUSION

La région de Tanguiéta choisi comme site d'étude en vue d'une enquête épidémiologique sur les perturbations thyroïdiennes a permis de noter que celle-ci est une zone d'endémie avec une prévalence de 40,62%.

En tenant compte des facteurs écologiques, physiques et sociologiques du milieu, les fréquences de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdien soulèvent les questions de stratégie de distribution systématique du sel iodé et surtout des conditions de son application dans cette région.

Une étude approfondie sur les autres indicateurs biologiques du statut thyroïdien doublée d'une enquête nutritionnelle et d'une évaluation des facteurs goitrigènes dans cette région permettra d'élucider profondément la question.

Une mobilisation de la population, des responsables de la santé publique à divers niveaux et des partenaires au développement pour freiner l'ampleur de ce fléau.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- ROSS HA, den HEIJER M, HERMUS AR, SWEEP FC. COMPOSITE: - Reference Interval for thyroid-Stimulating Hormone and Free Thyroxine, Comparison with Common Cutoff Values, and Reconsideration of Subclinical Thyroid Disease. 2009. Clin Chem.
- 2- TAKEDA K, MISHIBA M, SUGIURA H, NAKAJIMA A, KOHAMA M, HIRAMATSU S : - Evaluated Reference Intervals for Serum Free Thyroxine and Thyrotropin Using the Conventional Outliner Rejection Test without Regard to Presence of Thyroid Antibodies and Prevalence of thyroid Dysfunction in Japanese Subjects. 2009. Endocr J.
- 3- JL SCHLIENGER : - S.O.S. Thyroïde éditions FRISON-Roche, Paris, 1998
- 4- KAMOUN : Dosage immuno - enzymatiques dans appareils et méthode en biochimie ; 2^e édition Flammarion 1997 page 203 à 207
- 5- P KOUAME, M GAIMARD, I DILUMBU, G BELLIS, F ROUX, I CHASTIN, JP DELAFOSSE, NJ DIARRA, A CHAVENTRE : - Approche clinique et épidémiologique du goitre endémique en Cote d'Ivoire : le cas de GLANLE dans la région de MAN Médecine d'Afrique Noire : 1998 ; 45 (12)
- 6- M KONDE, Y INGENBLEEK, M DAFPE, B SYLLA, O BARY, S DIALLO : - Goitrous endemic in Guinea, lancet 1994. (89, 88)
- 7- J LAZARUS, AB PARKER, R JONH, M N'DIAYE, SG PRYSOR JONES : - Endemics goitrous in Sénégal. Thyroid fonction etiological factous and treatment with oral iodized oil act a endocrinol 1992, 126 (149 à 154)
- 8- THILLY C H, P BOURDOUX, B CONTEMPRE, B SWENNEN : - Les stratégies de lutte contre le goitre dans l'enfant en milieu tropical ; N° 175-176 ; Paris, 1988 Page 5-27

2.2.2 - Perturbations thyroïdiennes néonatales dans la ville de Cotonou

L'hypothyroïdie chez le nouveau-né est congénitale ou néonatale. Elle était auparavant une cause importante de déficience mentale. Le développement du cerveau aussi bien que la croissance normale de l'enfant, dépendent des taux sanguins normaux d'hormones thyroïdiennes. Chez les nouveau-nés atteints de l'hypothyroïdie, la glande thyroïde ne se développe pas ou est beaucoup plus petite que la normale. Ces nouveau-nés sont incapables de sécréter des hormones thyroïdiennes. Aussi la mutation des gènes codant pour la synthèse du symport NIS, de la thyroperoxydase (TPO) et de la thyroglobuline (Tg) peut en être la cause. Ce phénomène provoque des handicaps mentaux et physiques graves, irréversibles connus sous le nom de crétinisme. Car la majeure partie du développement du cerveau soit 90% survient durant les deux premières années de la vie [Leclère J. et al., 2001 ; Sagbohan M.V., 2001].

Au cours de la grossesse les anticorps (Ac) antithyroïdiens de type Immunoglobuline(Ig) G de la mère traversent le placenta. L'anticorps anti thyroglobuline (Tg) se fixe sur la thyroglobuline par ses récepteurs et l'empêche d'exercer sa fonction. L'anticorps anti thyroperoxydase (TPO) se fixe sur ses récepteurs membranaires et par un mécanisme de transduction désactive la thyroperoxydase. Ce qui engendre une hypothyroïdie.

L'hyperthyroïdie chez le nouveau-né est habituellement due au passage transplacentaire des immunoglobulines anti thyroid stimulating hormon (TSH) qui est un initiateur de la maladie de BASEDOW chez la mère [Sagbohan M.V., 2001].

L'objectif de ce travail est d'évaluer la fréquence des perturbations thyroïdiennes néonatales ou congénitales au sud du Bénin (Cotonou) à travers le dosage des hormones thyroïdiennes et de la thyroïdostimuline comme dans le cas précédent et d'en établir leur profil.

En résumé, dans le cas de l'évaluation des perturbations thyroïdiennes néonatales ou congénitales chez les nouveau-nés au Sud du Bénin (Cotonou), il apparaît, au terme de l'étude, que pour tout sexe confondu, 28,81% ont une hypothyroïdie, 2,26% présentent une hyperthyroïdie et 68,93% sont euthyroïdies.

Le travail réalisé sur les nouveau-nés est soumis en publication. KONOU A., YESSOUFOU G., AGOSSOU E., AHOKPE M., BABA-MOUSSA L. ATTEGBO J.M., SEZAN A. **2009**. **Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales**. Soumis à Dakar médical.

Notre étude a montré que certains aliments dits goitrigènes sont responsables des perturbations thyroïdiennes.

2.3 - Implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde: cas de manioc dans la production du H₂O₂

Pour mieux apprécier le phénomène des troubles de carence iodée nous avons entrepris aussi une recherche sur l'implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde: cas du manioc. Les aliments goitrigènes sont parfois la cause des troubles de carence iodée. Les aliments solides comme le sel de mer, les poissons, le pain, les coquillages, les crustacées etc. constituent la principale source d'iode alimentaire puisqu'ils procurent 90% environ de l'apport total. Le rôle du manioc dans l'étiologie du goitre endémique a été démontré en République Démocratique du Congo [Delange F., 1989; Leclère J. et al., 2001] et confirmé ultérieurement en Indonésie [Delange F., 2001].

L'objectif de ce travail est d'étudier l'impact de l'extrait de manioc sur la production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par les tranches de thyroïde de porc.

En résumé, le goitre endémique est principalement dû à la carence iodée. Le paradoxe selon lequel on retrouve le développement de goitre dans des régions sans déficience iodée a fait penser à d'autres facteurs alimentaires par exemple le manioc. Le caractère goitrigène du manioc vient du fait qu'il contient deux glucosides cyanogéniques, la linamaroside et lotustraloside dont l'hydrolyse libère du cyanure.

Une publication est issue de cette recherche:

SEZAN Alphonse, GANGBO Flore, AHOKPE Mélanie, AGOSSOU A. Essé, AKPONA Simon. **2009. Implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde: cas du manioc dans la production du H₂O₂**. Rech. Sci. Uni. Lomé Série A 11(&): 11-15

PUBLICATION N° 3

Références :

SEZAN Alphonse, GANGBO Flore, AHOKPE Mélanie, AGOSSOU A. Essé, AKPONA Simon. 2009. - **Implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde: cas du manioc dans la production du H₂O₂**. J.Sci. Uni. Lomé Série A 11(&): 11-15

IMPLICATION DES GOITRIGENES D'ORIGINE ALIMENTAIRE DANS LE FONCTIONNEMENT DE LA GLANDE THYROÏDE : CAS DU MANIOC DANS LA PRODUCTION DU H₂O₂

SEZAN Alphonse^{1*}, GANGBO Flore², AHOKPE Mélanie³,
AGOSSOU A. Essé⁴ et AKPONA Simon⁵

1- Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

2- Département de Biologie Humaine, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou 01BP188, Cotonou, Bénin

3- Laboratoire de Biochimie FSS, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

4- Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

5- Laboratoire de Biochimie FSS, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

* Toutes les correspondances peuvent être adressées à:

Adresse Postale: 06 B.P. 3041 Cotonou, Benin. Portable: 00 229 97 57 38 50 ou 00 229 94 14 31 60

Adresse Email: alphonse.sezan@fast.uac.bj

(Reçu le 05 mars 2009 ; Révisé le 02 novembre 2009 ; Accepté le 26 novembre 2009)

RESUME

Le goitre endémique est principalement dû à la carence iodée. Le paradoxe selon lequel on retrouve le développement de goitre dans des régions sans déficience iodée a fait penser à d'autres facteurs alimentaires : le manioc. Le caractère goitrigène du manioc vient de ce qu'il contient deux glucosides cyanogéniques, la linamaroside et lotaustrososide dont l'hydrolyse libère du cyanure. Le cyanure est détecté en thiocyanate qui possède des propriétés goitrigènes évidentes. Les tranches de thyroïde de porc ont produit continuellement de H₂O₂ avec une brusque augmentation en présence de l'extrait du manioc. Ce saut de H₂O₂ peut être expliqué par un arrêt d'entrée de I⁻ dans les thyrocytes provoquant ainsi une inhibition du symport Na⁺/I⁻ par l'extrait. En conséquence l'accumulation des molécules de H₂O₂ non utilisées a été mise en évidence.

Ces résultats, à l'étape actuelle, ne permettent pas d'envisager une action quelconque sur la NADPH-oxydase et par conséquent sur le système générateur de H₂O₂

Mots clés : Manioc, goitrigène, goitre, thyrocytes.

ABSTRACT

Endemic goiter is mainly due to iodine deficiency. The paradox that we find the development of goiter in areas without iodine deficiency was thinking of other dietary factors: the cassava. The goitrogenic nature of cassava is that it contains two cyanogenic glucosides, the linamaroside and lotaustrososide whose hydrolysis releases cyanide. Cyanide is detoxified to thiocyanate which has goitrogenic properties obvious. Thyroid slices of pork produced continuously H₂O₂, with a sudden increase in the presence of the extract of cassava. This leap of H₂O₂ can be explained by a stop-entry of I⁻ in thyrocytes causing an inhibition of symport Na⁺/I⁻ by the extract. Therefore the accumulation of molecules of H₂O₂ used was not highlighted. These results, at this stage, do not consider any action on the NADPH oxidase and therefore on the H₂O₂-generating system.

Keywords: Cassava, goitrogenic, goiter thyrocytes

INTRODUCTION

La cause principale du goitre endémique est la carence en iode [1]. Néanmoins, le rôle d'autres facteurs de la déficience iodée dans l'étiologie du

goitre a été suspecté en raison du fait qu'il peut exister du goitre dans des régions sans déficience iodée et qu'inversement il n'existe pas nécessairement de goitre dans des régions sévèrement carencées en iode [2].

Le rôle adjuvant de goitrigènes d'origine alimentaire ou de l'environnement a été démontré dans une série de régions du monde [3].

Ainsi, le rôle du manioc dans l'étiologie du goitre endémique a été démontré en République Démocratique du Congo [3] et confirmé ultérieurement en Indonésie [4].

En effet le manioc est cultivé essentiellement pour ses racines qui entrent dans l'alimentation quotidienne de nombreuses populations, surtout africaines. Outre ses racines on utilise aussi ses feuilles et accessoirement ses tiges qui servent parfois à préparer un sel alimentaire.

Selon la teneur en acide cyanhydrique des racines, les variétés de manioc sont groupées en deux catégories principales: le manioc doux et le manioc amer.

Ce dernier contient en forte proportion deux glucosides qui par hydrolyse libèrent l'acide cyanhydrique une substance toxique ou poison de l'hémoglobine. De plus, il provoque des troubles de la thyroïde en empêchant l'iode de s'y fixer (goitres, ralentissement de la croissance chez l'enfant). Ce poison est facilement éliminé par cuisson, séchage au soleil, fermentation. Il est en quantité plus importante dans l'écorce. Lorsque le manioc est bien préparé, il ne renferme plus de trace d'acide cyanhydrique. Cependant, il est souvent observé des problèmes de toxicité chronique (mauvais stockage des racines, mauvaise préparation) [5-7].

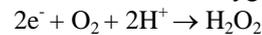
Le cyanure est détoxifié dans l'organisme en thiocyanate, qui possède des propriétés goitrigènes évidentes. Le thiocyanate agit à la fois en inhibant la pompe à iode thyroïdienne et en augmentant l'élimination d'iode par voie rénale. Ces deux facteurs concourent à une déperdition d'iode de l'organisme.

Le caractère goitrigène du manioc est dû au degré de surcharge en thiocyanate qu'il provoque, qui est variable en fonction de la nature du sol, du type de manioc cultivé, du mode de préparation du manioc et de la quantité de manioc consommée par la population [8].

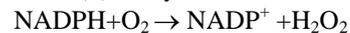
Il a été établi que le manioc n'acquiert un caractère goitrigène que lorsque le rapport urinaire Iode/thiocyanate descend au dessous d'un seuil critique d'environ 3 microgrammes par milligramme. Ce seuil peut être atteint pour des surcharges en manioc modérées lorsque la déficience iodée est importante et même pour des apports en iode presque normaux lorsque la surcharge en thiocyanate est extrêmement marquée [9].

Des chercheurs avaient montré que les thyrocytes en culture produisaient de H_2O_2 utilisée dans l'oxydation de la thyroglobuline [10].

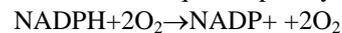
Il a été rapporté dans la littérature que les thyrocytes possèdent les NADH oxydase sur leur membrane apicale [11]. Cette enzyme utilise les électrons du NADPH pour réduire l'oxygène moléculaire. L'enzyme porcine utilise le NADPH (K_m apparent = $20\mu M$) préférentiellement au NADH (K_m apparent = $200\mu M$) et la vitesse maximale d'oxydation du NADPH est deux fois plus rapide que celle du NADH. Deux mécanismes de production enzymatique de H_2O_2 ont été décrits. Certaines oxydases (le glucose oxydase par exemple) forment H_2O_2 directement par la réduction divalente de l'oxygène :



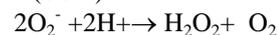
Et l'on peut donc envisager un mécanisme identique pour une NAD(P)H oxydase :



Les deux NADPH oxydases de mammifères colées à ce jour, la NADPH oxydase de phagocytes [12] et l'oxydase mitogénique de cellule vasculaire de muscle lisse (SAHACH, 2008) [13] ne fonctionnent cependant pas selon ce mécanisme. La catalyse la réduction monovalente de deux molécules d'oxygène en deux radicaux anioniques Superoxydes O_2^- :



Ces radicaux libres dismutent ensuite spontanément ou enzymatiquement sous l'action d'une superoxyde dismutase (SOD) :



Par ailleurs, on a observé que la NADPH oxydase de thyroïde ne forme pas, ou ne libère pas d'anions superoxyde, mais produit directement H_2O_2 , ce qui la différencie de la NADPH oxydase du neutrophile et suggère qu'il s'agisse d'une nouvelle forme de NADPH oxydase [14]. (Dupuy, 1989).

Des auteurs ont observé que le FAD (Flavine Adénine Dinucléotide), mais non le FMN (Flavine Mononucléotide), protégeait de l'inactivation la NADPH oxydase des membranes plasmiques de thyroïde incubées dans des conditions assez drastiques permettant l'élimination des cofacteurs flaviniques (membranes incubées à $40^\circ C$ en présence de détergent, Puis centrifugées).

Implication des goitrigenes d'origine alimentaires dans le fonctionnement de la glande thyroïde : cas du manioc dans la production du H₂O₂.

Le but de ce travail est d'étudier l'impact de l'extrait de manioc sur la production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par les tranches de thyroïde de porc.

MATERIEL ET METHODES

• Matériel

Thyroïde de porc
Solution de Mack Ewen
Catalase de chez Sigma

• Méthode

Obtention de l'extrait de manioc

Des tubercules de manioc sont épluchés et broyés. Le broyat est mis en solution pour l'obtention de l'empois d'amidon. Après filtration, on obtient de l'extrait conservé à 4°C.

Mesure de la variation du peroxyde d'hydrogène

- Principe

Le principe du dosage de H₂O₂ est basé sur la réaction d'oxydoréduction se traduit par l'équation suivante :



Après avoir isolé et pesé la thyroïde de porc, on la conserve dans une solution physiologique de Mack Ewen. On découpe très finement la thyroïde à l'aide d'une lame. Les fragments découpés sont placés dans des pots de 50 ml. On ajoute :

KI (10mg/l), eau distillé et catalase (10UI/ml). Le mélange est incubé à 37°C pendant 15min. On procède au mesure par paires de pots ; un pot témoin, un autre pot avec son contenu auquel on ajoute 400µl d'extrait de manioc. Les densités optiques sont alors mesurées à 450nm.

RESULTATS

- Production de H₂O₂ par les tranches de thyroïde de porc :

Sont portés sur la figure 1 les variations de H₂O₂ produits par les tranches de thyroïde de porc. En absence de l'extrait de manioc et pendant 60 minutes on observe une évolution constante. Les tranches de thyroïde de porc produisent du H₂O₂. Ce résultat confirme ceux de Dumont effectué sur la thyroïde de chien.

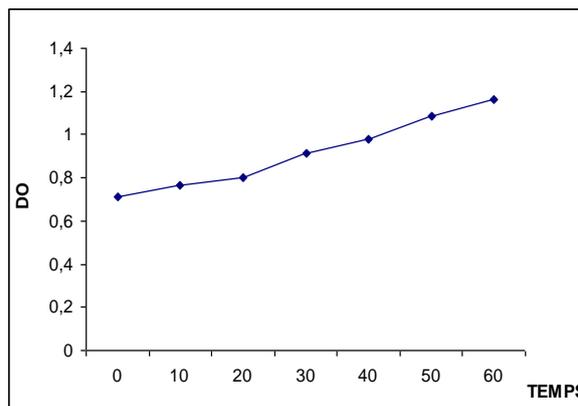


Figure 1 : Variation de la densité optique exprimant la production de H₂O₂ par les tranches de thyroïde de porc en fonction du temps

- Action de l'extrait de manioc sur la production de H₂O₂ par les tranches de thyroïde de porc :

Sur la figure 2 sont portées les variations de H₂O₂ produit par les tranches de thyroïde de porc en absence et en présence de l'extrait de manioc pendant 60 minutes.

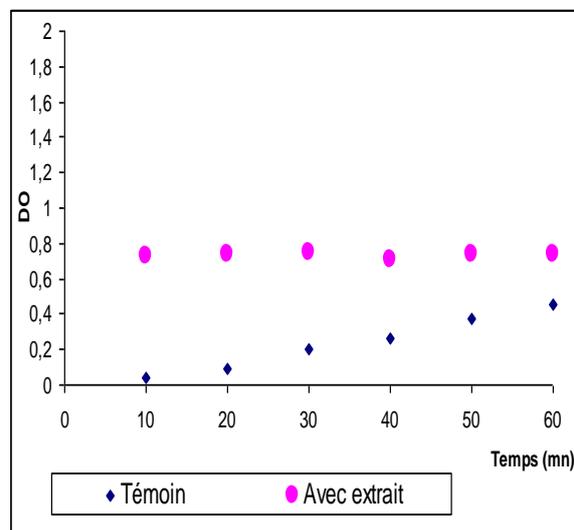
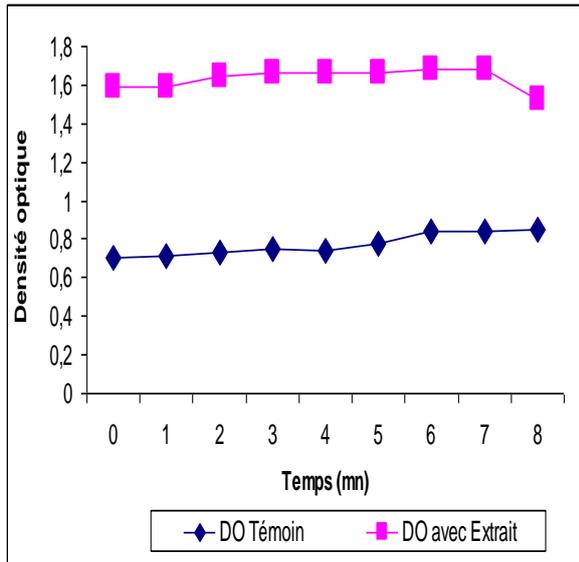


Figure 02: Variation de la densité optique exprimant la production de H₂O₂ par les tranches de thyroïde de porc en présence et en absence de l'extrait chaque 10 minutes.

En présence de l'extrait et dans les deux cas on observe un saut de H_2O_2 . Il s'agit d'une augmentation brusque de H_2O_2 qui se stabilise durant tout le temps de la manipulation.

En évaluant la production de H_2O_2 dans un intervalle de temps réduit, (toutes les minutes pendant dix minutes), le même résultat se répète et le saut s'observe dès la première minute. (Figure 3)



DISCUSSION

Action de l'extrait de manioc sur la production de H_2O_2

Les fragments de la glande thyroïde isolés du porc produisent H_2O_2 durant au moins les soixante minutes qui suivent l'isolement de la glande.

Ce résultat confirme ceux obtenus par Dupuy *et al* [15] et par Corvilain *et al* [16]. Nos résultats présentés sur la figure indiqueraient une augmentation brutale suivie d'une stabilisation (saut). Ce saut de H_2O_2 peut être expliqué par un arrêt d'entrée de I^- c'est-à-dire le blocage du Na^+/I^- par l'extrait. Certains auteurs avaient déjà montré que l'extrait de manioc empêchait l'entrée d'iode dans la thyroïde [8]. Son action sur le symport déplacerait l'équilibre de H_2O_2 pour l'iodation de la thyroglobuline lors de la synthèse des hormones thyroïdiennes. De ce fait, on peut suggérer que l'extrait de manioc n'a pas d'effet direct sur l'enzyme NADPH oxydase de la membrane apicale. Cette production linéaire s'explique par le fait que la réaction étant enzymatique, la chaîne d'oxydation de NADPH fonctionne continuellement en générant de H_2O_2

La production de H_2O_2 est observée dans les fragments témoins.

Dans les fragments incubés en présence de l'extrait de manioc, nous avons obtenu une brusque augmentation qui se stabilise. Il n'y a pas de variation évolutive dans le temps. Il ne s'agit donc pas d'une réaction enzymatique. En effet, étant donné que le thiocyanate contenu dans le manioc bloque le symport NIS [8], la quantité d'iode qui entrerait dans la cellule serait faible. Seule une faible quantité d'eau oxygénée produite serait utilisée pour une éventuelle synthèse d'hormones. D'où accumulation des molécules non utilisées. Ceci entraîne un déplacement d'équilibre dans l'utilisant de H_2O_2 .

CONCLUSION

Le fonctionnement de la glande thyroïde dépend de l'activité du symport Na^+/I^- situé sur la membrane basale des thyrocytes de porc. L'extrait de manioc affecterait ce symport et ainsi l'inhiberait. En revanche une action directe de l'extrait sur l'activité de la NADPH-oxydase n'est pas observée

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BECKERS C., DELANGE F., 1980.- Etiology of endemic goiter. John Wiley, pp. 199-217, New York.
2. DELANGE F., THILLY C, ERMANS AM., 1968.- Iodine deficiency, a permissive condition in the development of endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28: 114-6.
3. DELANGE F., 1989.- Cassava and the thyroide. In: Gaitan E. Ed. Environmental goitrogenesis. Boca Raton: CRC Press, pp. 173-94.
4. DELANGE F., 2001: *La thyroïde*. Editions scientifiques et médicales. ELSEVIER SAS.
5. DELANGE F., BUSSONS F., 1965.- *Plantes alimentaires de l'ouest africain*. Statistiques de la FAO 1979-1980.
6. AUFRET M., 1957.- *Racines et tubercules, Nutrition et Alimentation tropicale*.
7. CERIGUELLI, 1955.- *Cultures tropicales, plantes vivrières*.
8. ERMANS A., AHLUWALIA R., 1980.- *Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism*. Ottawa: International Development Research Centre.
9. DELANGE F., ITEKE FB, ERMANS A. M., 1982.- *Nutritional factors involved in a goitrogenic action of cassava*. Ottawa. International Development Research Centre publ.
10. MILENKOVIC M, DE DEKEN X, JIN L, DE FELICE M, DI LAURO R, DUMONT JE, CORVILAIN B, MIOT F., 2007.- Duox expression and related H₂O₂ measurement in mouse thyroid: onset in embryonic development and regulation by TSH in adult. *J. Endocrinol.*, 192(3): 615-26.
11. BIZUNOK NA, DUBOVİK BV., 2008.- Effect of adrenergic agents on NADPH oxydase evoked production of reactive oxygen species by macrophages. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 71(2): 43 6.
12. PACHUCKI J, WANG D, CHRISTOPHE D, MIOT F., 2004. Structural and functional characterization of the two human ThOX/Duox genes and their 5'-flanking regions. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 214(1-2): 53-62.
13. SAHACH VF, KORKACH LUP, KOTSIURUBA AV, PRYSIAZHNA OD., 2008.- The inhibition of oxidative and nitrosative stresses by ecdysterone as the mechanisms of its cardio- and vasoprotective action in experimental diabetes type I. *Fiziol Zh.*, 54(5): 46-54.
14. GINABREDA MG, CARDOSOLC, NOBREGA FM, FERREIRA AC, GONCALVES MD, VAISMAN M, CARVALHO DP., 2008.- Negative correlation between thyroperoxidase and dual oxidase H₂O₂-generating activities in thyroid nodular lesions. *Eur. J. Endocrinol.*, 158(2): 223-7.
15. DUPUY C., OHAYON R., VALENT A., N. HUDSON, DEME D., VIRION A., 1999.- Purification of a navel flavoprotein involved in thyroid/NADPHoxydase. Cloning of porcine and human CDNAS. *Journal Biochem.* 274: 372-659.
16. CORVILAIN B, COLLYN L., VAN SANDE J. and DUMONT J. E., 2000.- Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 278 (4): 692-699.

En conclusion, les troubles de la carence en iode (TDCI) constituent un véritable problème de santé publique dans le monde et surtout dans les pays en voie de développement. Le rôle joué par l'iode dans le fonctionnement de la glande thyroïde est fondamental. Toute carence en cet oligo-élément est préjudiciable au bon déroulement des processus qui régissent le fonctionnement de cette glande indispensable à la vie [Leclère J. et al., 2001].

Des progrès remarquables sont entrain d'être réalisés à travers le monde en particulier au Bénin, pour le traitement et la prévention de cette anomalie. Le sel iodé en constitue parfois le moyen le plus simple et le plus efficace. L'iode le plus souvent apporté est sous forme d'iodure de potassium ; mais l'iodate de potassium est le plus préféré dans les régions humide en raison de sa plus grande stabilité [Delange F., 2001 ; Leclère J. et al., 2001].

Les contrôles d'iode effectués dans les sources d'eau et les urines de certains habitants confirment réellement cette carence. 44 μ g/L de taux d'iode sont obtenus en général dans les sources d'eau. L'iodurie évaluée est faible (74,5 μ g/L) par rapport aux normes (100-150 μ g/L) selon l'OMS. L'étude réalisée dans la ville de Tanguiéta sur les perturbations thyroïdiennes donne respectivement dans les populations masculine et féminine 32% et 46,11%. En tenant compte des facteurs écologiques, physiques et sociologiques du milieu, les fréquences de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie posent le problème de stratégie de distribution systématique du sel iodé et surtout des conditions de son application dans cette région. Une mobilisation de la population, des responsables de la santé publique à divers niveaux et des partenaires au développement est nécessaire pour freiner l'ampleur de ce fléau.

Les taux obtenus chez les nouveau-nés au Sud du Bénin (Cotonou) sont de :

- 28,81% d'hypothyroïdie,
- 2,26% d'hyperthyroïdie
- 68,93% d'euthyroïdies.

L'hypothyroïdie des nouveau-nés est probablement due au transfert de l'anticorps (Ac) anti thyroglobuline (Tg) d'origine maternelle. Quant à l'hyperthyroïdie, elle est certainement due au passage transplacentaire des immunoglobulines anti thyroid stimulating hormon (TSH).

Aussi l'implication des aliments goitrigènes (cas de manioc) est à suspecter dans le dysfonctionnement de la glande thyroïde. Nos expériences ont montré que l'extrait de manioc sur la glande thyroïde provoque une augmentation brusque de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) d'où arrêt de production de H_2O_2 donc le blocage de la pompe Symport NIS.

Mais puisque les hormones thyroïdiennes agissent aussi sur le métabolisme des lipides en diminuant le taux sanguin des LDL et du cholestérol, nous nous proposons en perspective, relier l'hyperthyroïdie au ralentissement du catabolisme du cholestérol lié à la réduction de son élimination biliaire et au taux de LDL.

PUBLICATION N°4

Références : KONOU A., YESSOUFOU G., AGOSSOU E., **AHOKPE M.**, BABA-MOUSSA L., SEZAN A. **2009**. **Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales.** Soumis en publication à Dakar médical.

Titre : Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin

Title: Study of the prevalence of neonatal thyroid disturbances in Benin

KONOU Ahouefa

Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

YESSOUFOU Ganiou

Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin
d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

AGOSSOU Essé

Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

AHOKPE Mélanie

Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

BABA-MOUSSA Lamine

Laboratoire de Biologie et de Typage Moléculaire en Microbiologie, Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire, FAST, Université d'Abomey Calavi, 05 B.P. 1604 Cotonou République du Bénin

ATTEGBO Jean Marc

Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université

SEZAN Alphonse *

Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, 06 B.P. 3041, Cotonou République du Bénin

*Adresser toute correspondance à :

Prof. SEZAN Alphonse 06 B.P.3041 Cotonou BENIN

Tel: 00 229 96 81 79 14 ou 00 229 94 14 31 60

Email: alphonse.sezan@fast.uac.bj

RESUME

La détermination des concentrations de thyroxine libre (T4 libre) et de thyrotropine (TSH), chez le nouveau né à Cotonou au Bénin a permis d'établir le profil de perturbation thyroïdienne néonatale. La mise en évidence de leur état thyroïdien immunitaire par le dosage des anticorps anti thyroglobuline (Ac Anti Tg) et Anticorps Anti Thyroperoxydase (Ac Anti TPO) a été effectué. Ainsi du sang veineux a été prélevé sur 177 nouveaux nés âgés de 0 à 7 jours. Nous avons dosé la thyroxine libre, la thyrotropine, des anticorps anti thyroglobuline et des Anticorps Anti Thyroperoxydase et détecté une prévalence du dysfonctionnement de la glande thyroïde chez les nouveaux nés soit de : 28% d'hypothyroïdie, 2,25 % d'hyperthyroïdie. Parmi les hypothyroïdiens, on note une hypothyroïdie franche de 53%, une hypothyroïdie primaire de 25%, une hypothyroïdie secondaire de 20% et une hypothyroïdie indéterminée de 2%. Aussi 73,33% des hypothyroïdiens présentent un taux d'anticorps anti thyroglobuline supérieur au seuil de la normalité et 41,18% des euthyroïdiens présentent un taux élevé d'anticorps anti thyroglobuline. Ceci nous permet de suggérer une thyroïdite lymphocytaire.

En conclusion, les résultats de nos travaux montrent l'apparition des affections thyroïdiennes néonatales à l'issue de l'hypothyroïdie très prononcée. Celle-ci est probablement due à un transfert de l'anticorps anti thyroglobuline d'origine maternelle vers le fœtus pendant la gestation.

Mots clés : Thyroïde Hypothyroïdie, congénitale, néonatales

SUMMARY

The determination of concentrations of free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH), in infants born in Cotonou, Benin has established the profile of neonatal thyroid disturbance. The detection of thyroid immune status by measuring antibodies to thyroglobulin (Tg Ab Anti) Antibody and Anti Thyroperoxidase (Anti TPO Ab) was performed. As venous blood was collected from 177 neonates aged 0 to 7 days. We measured free thyroxine, thyrotropin , and antibodies to thyroglobulin, Anti Thyroperoxidase and detected a prevalence of dysfunction of the thyroid gland in neonates is from 28% for hypothyroidism, 2.25% of hyperthyroidism. Among hypothyroid, there was a frank hypothyroidism of 53%, hypothyroidism in 25% Primary, secondary hypothyroidism of 20% and hypothyroidism unspecified 2%. Also 73.33% of hypothyroid shows an antibody against thyroglobulin above the threshold of normality and 41.18% of euthyroid have a high Anti thyroglobulin Antibody This allows us to suggest lymphocytic thyroiditis.

In conclusion, the results of our studies show the onset of thyroid disease after neonatal hypothyroidism very pronounced. This is probably due to a transfer of the Anti-thyroglobulin Antibody of maternal origin to the fetus during pregnancy.

Keywords: Thyroid, Hypothyroidism, congenital, neonatal

INTRODUCTION

La thyroïde est une glande endocrine dont le mécanisme d'action est mieux connu de nos jours grâce aux nombreux travaux dont elle fait l'objet dans le monde. [1] Dans le cas particulier du nouveau-né, elles interviennent dans la croissance staturale et le développement du cerveau. [2] D'après les résultats d'un travail préliminaire au Bénin [3] l'hypothyroïdie touche 19% de la population étudiée dont 13 % de femmes L'objectif de ce travail est d'identifier les perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin.

1.1/ Relation entre la mère et le fœtus

Classiquement le placenta est considéré comme une barrière au transport de T3 et T4 libres. Cependant les études récentes ont évoqué la possibilité d'un passage transplacentaire d'hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus dès le début de la grossesse [4]. La glande thyroïde du fœtus commence à fonctionner entre la dixième et la douzième semaine de gestation. Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement du système nerveux du fœtus et proviennent probablement de la sécrétion de sa propre glande thyroïde aussi bien que des petites quantités d'hormones thyroïdiennes de la mère qui traversent le placenta. L'iode et la TRH maternels traversent facilement le placenta, tandis que la TSH n'arrive pas à la franchir. La TRH peut être détectée dans l'hypothalamus fœtal à la fin du premier trimestre ; dans la même période la thyroïde fœtale commence à concentrer l'iode qu'elle utilise pour produire ses propres hormones thyroïdiennes [4].

1.2/ Hypothyroïdie chez le nouveau-né

1.2.1/ Hypothyroïdie congénitale

Chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale, la glande thyroïde, pour des raisons inconnues, ne se développe pas (athyréose) ou est beaucoup plus petite que la normale (atrophie). Cette glande mal développée peut se trouver n'importe où entre le dos de la langue et sa position normale en avant du cou. Environ 10 % des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale seront incapables de sécréter les hormones thyroïdiennes, même si la glande thyroïde est présente (goitre congénital). La mutation des gènes codant pour la synthèse du symport NIS, de la TPO, et de la Tg peut aussi en être la cause Montanelli et al, 2009 [5].

1.2.2/ Hypothyroïdie néonatale

L'hypothyroïdie chez le nouveau-né est réellement une situation d'urgence. Comme le développement normal du cerveau et des tissus neurones au début de la vie exige un niveau adéquat d'hormones thyroïdiennes, une déficience en hormones thyroïdiennes provoque des handicaps mentaux et physiques graves, irréversibles, état connu sous le nom de crétinisme. Or, nous savons que la majeure partie du développement du cerveau, soit 90 %, survient durant les deux premières années de la vie [6]. Au cours de la grossesse les Ac antithyroïdiens de type Ig G de la mère traversent le placenta. L'Ac anti Tg se fixe sur la Tg par ses récepteurs et l'empêche d'exercer sa fonction. L'Ac anti TPO se fixe sur ses récepteurs membranaires et par un mécanisme de transduction désactive la TPO. La conséquence est une hypothyroïdie. [7]

2/. CADRE D'ETUDE

Notre travail a été mené à la Maternité Lagune et à l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) de Cotonou au Bénin. Nos prélèvements ont été effectués dans le service de Néonatalogie. Nous avons centrifugé nos échantillons et congelé les sérums dans le Laboratoire d'analyses biologiques du même centre.

3/. MATERIEL et METHODE D'ETUDE

3.1/ Matériels

Nous avons utilisé le matériel suivant :

- Matériel de prélèvement sanguin (épiflex, cathéter veineux ombilical, coton, alcool, tubes pédiatriques de prélèvement) ;
- Une centrifugeuse qui a servi à recueillir le sérum.
- Des aliquotes
- Un congélateur ;
- Un agitateur, des micropipettes de précision de 100, 50, 25 µl avec les cônes appropriés ;
- Un lecteur de plaque que nous avons couplé avec un ordinateur ;

3.2/ Méthode

Echantillonnage

L'enquête a concerné 177 nouveau-nés tirés de façon aléatoire par ordre d'arrivée avec un taux de sondage de 24,30 %. Nous avons prélevé systématiquement cent soixante dix sept nouveau-nés admis dans le service de néonatalogie. Le prélèvement a été fait soit par ponction veineuse périphérique soit par cathétérisme veineux ombilical pour des raisons pratiques. L'histogramme (Figure 1) montre une répartition de cette population par âge de 0 à 7 jours.

- TSH, T4 libre : pour l'évaluation de l'état thyroïdien des nouveau-nés. La TSH a été réalisée pour tous les échantillons et la T4 libre a été dosée sur 93 sérums représentant tous les prélèvements ayant leur TSH élevée ou basse et quelques prélèvements ayant leur TSH normal.
- Ac anti Tg et Ac anti TPO ont été dosés sur une trentaine d'échantillons pathologiques sur le plan thyroïdien à la recherche d'étiologie. Les courbes d'étalonnage sont représentées sur les figure 2a et figure 2b.

4/. RESULTATS

Nous avons recueilli du sang veineux chez 177 nouveau-nés, repartis par âge et par sexe 103 nouveau-nés de sexe masculin (M) et 74 de sexe féminin (F).

4.1/ Dosage de T4libre et de TSHus

Les mesures de T4libre de TSHus ont permis de révéler les situations suivantes :

4.2/ Les hypothyroïdies

Les figure 3a et figure 3b montrent la répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés, on note un taux d'environ 28% d'hypothyroïdie néonatale (Figure 3a) avec une répartition de différentes formes d'hypothyroïdies (Figure 3b).

4.3/ Les hyperthyroïdies

Les résultats de 4 échantillons sont compatibles avec une hyperthyroïdie : soit 2,25 % de notre échantillonnage. 1 seul de ces échantillons est franchement paterne hyperthyroïdie. Les autres sont retenus comme tels en raison d'un taux indétectable de TSH. (Figure 3a)

4.4/ Dosage des anticorps anti thyroglobuline (Ac-AntiTg) et Anticorps anti thyroperoxidases (Ac-Anti TPO)

Les Ac anti Tg sont présents dans 18 cas sur 30 échantillons testés à des taux élevés dans 7 cas le reste étant un taux moyen. Quant aux Ac anti TPO : ils sont revenus non significatifs dans tous les cas soit 30 fois. Les anomalies des Ac antithyroïdiens concernent 10 nouveau-nés hypothyroïdiens. Ces anomalies n'ont pas été testées chez les sujets suspects d'hyperthyroïdie.

4.5/ Les décès

On observe 57% de décès parmi les euthyroïdiens et 43% parmi les hypothyroïdiens (Figure4)

5/. DISCUSSION

5.1/ Hyperthyroïdie

La faible fréquence d'hyperthyroïdie constatée (2,25 %), témoigne d'une perturbation thyroïdienne pouvant être liée à un passage non important des hormones maternelles à travers le placenta vers le fœtus. Classiquement les hormones thyroïdiennes ne traversent pas le placenta.

Mais certains auteurs, ces dernières années ont montré une diffusion possible des hormones thyroïdiennes à travers le placenta (Delbert et Fisher en 1997) [8]. Nos résultats concordent bien avec ceux de Bernard et Pekonen qui ont montrés que chez l'homme, les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont détectables pendant le premier trimestre de vie dans le cerveau fœtal, avant que la glande thyroïde du fœtus ne soit active (Bernard et Pekonen, 1984) [9]. (Sinhad et al 1997) ([10].

Ce résultat suggère bien un transfert de T4 libre maternel vers le fœtus. D'après notre résultat de 2,25% d'hyperthyroïdie, nous suggérons, qu'il s'agit plutôt d'un transfert d'hormones thyroïdiennes maternelles vers le fœtus qu'une hyperthyroïdie réelle. Une hyperthyroïdie dans ce cas mériterait d'être confirmée 2 mois après la naissance ce que nous n'avons pas vérifié.

5.2/ Hypothyroïdie

Chez les nouveau-nés testés nous avons obtenu 28 % hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie peut avoir plusieurs origines

5.2.1 Hypothyroïdie congénitale

Dans la littérature, l'hypothyroïdie congénitale est bien décrite et les raisons ne sont pas tout à fait connues. Certains auteurs ont montré que cela peut être causé par la mutation du gène de la sous unité β de la TSH.

5.2.2/ Hypothyroïdie néonatale

Parmi les 28 % une part doit être accordée à l'hypothyroïdie néonatale qui peut avoir plusieurs origines :

1. Déficience en iode alimentaire de la mère pendant la grossesse. Des auteurs ont montré que l'iodure alimentaire (I^-) traverse librement le placenta. La conséquence est que lorsque la mère manque d'iode, le fœtus en manque aussi. Cette situation peut être à l'origine d'une hypothyroïdie néonatale (Raymond et al, 2009) [1].

5.3/ L'autoimmunité peut être aussi à l'origine des hypothyroïdies. Deux anticorps qui perturbent les étapes clés de la synthèse des hormones thyroïdiennes ont été découverts. Il s'agit de :

- Anticorps antithyroglobuline. Il est dirigé contre la thyroglobuline (Tg) protéine principale impliquée dans la synthèse des hormones.
- Anticorps antithyroperoxydase dirigé contre la thyroperoxydase qui favorise l'organification de l'iode minérale.

Pour rechercher d'autres origines possibles de cette hypothyroïdie néonatale nous avons émis l'hypothèse d'une présence possible d'anticorps dans le sang du nouveau-né.

* Taux d'anomalies des anticorps antithyroglobuline

Nous avons dosé l'anticorps anti Tg sur 30 échantillons hypothyroïdiens.

Les 73,33% des hypothyroïdiens présentent un taux d'anticorps antithyroglobuline supérieur au seuil de normalité. La présence de l'Ac nous a amenée à suggérer que :

1. l'hypothyroïdie est probablement due à l'Ac.
2. l'Ac est d'origine maternelle.
3. l'Ac a traversé le placenta.

Ces résultats concordent bien avec les données de la littérature qui signalent que les Ac anti Tg, de type IgG traversent librement le placenta. Le dosage des Ac anti Tg effectué sur les échantillons euthyroïdiens montre une présence de l'anticorps avoisinant le taux de 28%. La présence de cet Ac peut être sans conséquence sur le fonctionnement de la thyroïde ou au contraire induire une thyroïdite avec hypothyroïdie.

Il a été montré que lorsque les anticorps anti Tg sont présents dans le sang (Delbert et Fisher en 1997) [8]. La thyroïde est remplie de cellules lymphocytaires conduisant à la destruction à terme du tissu thyroïdien. Le dosage des Ac Anti Tg effectué sur les échantillons euthyroïdiens montrent une présence d'anticorps avoisinant le taux de 41,81 %.

Nos résultats (Tableau) pourraient nous permettre de suggérer une thyroïdite lymphocytaire dans ces cas là. Toutefois des études complémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

5.4/ Cas des décès

Dans notre étude nous avons observé 7 décès (4%) globalement. Parmi ces décès 42,85% sont révélés hypothyroïdiens.

Le faible taux de décès observé est explicable par la période limitée à 7 jours alors que la période néonatale couvre les 28 premiers jours. Nous ne pouvons pas tirer de conclusions à cette étape.

Les perturbations thyroïdiennes néonatales existent dans notre milieu. Ce sont des affections ayant des répercussions graves parfois irréversibles. Les répercussions observées sont à la fois d'ordre général et cérébral (crétinisme).

6/.CONCLUSION

Au terme de notre étude de prévalence des affections thyroïdiennes néonatales, il apparaît que parmi nos nouveau-nés :

- 28 % ont une hypothyroïdie,
- 2,25 % présentent une hyperthyroïdie,
- 69,75 % sont euthyroïdiens.

Cette hypothyroïdie est probablement due à un transfert de l'Ac Anti Tg d'origine maternelle pendant la gestation, dans les 33,33 % des cas.

Références

- [1] Ross HA, Den Heijer M, Hermus AR, et al. Composite Reference Interval for thyroid-Stimulating Hormone and Free Thyroxine, Comparison with Common Cutoff Values, and Reconsideration of Subclinical Thyroid Disease. *Clin Chem.* 2009; N°27
- [2] Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, et al. Reference Intervals for Serum Free Thyroxine and Thyrotropin Using the Conventional Outliner Rejection Test without Regard to Presence of Thyroid Antibodies and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Japanese Subjects. *Endocr J.* 2009
- [3] Van den Briel T, West CE, Hauttvast et al. Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing thresholds in children in Benin, *Eur J, Clin Nutr.* 2001
- [4] Chan S. and Kilby M. D. Thyroid Hormone and Central nervous system development; *Journal of Endocrinology* 2000 165: 1-8
- [5] Montanelli L, Agretti P, Marco GD, et al.. Congenital Hypothyroidism and late-onset Goiter: Identification and characterization of a Novel Mutation in the Sodium/Iodide Symporter of the Proband and Family Members. *Thyroid* 2009 16
- [6] Levy R. L'hypothyroïdie chez le nourrisson et l'enfant, *La Fondation Canadienne de la thyroïde*, 2001, 165 :1-8
- [7] Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F et al Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol.* 2009 160(4): 611-7
- [8] Delbert A. and Fisher M. Fetal Thyroid function: diagnosis and management of fetal Thyroid disorders. *Clinical Obstetric and gynecology* 1997, 40 16- 31.
- [9] Bernal J. and Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3' triiodothyronine receptor in human foetal brain. *Endocrinology* 1984 114 67-7
- [10] Sinha A , Prabakaran D, Godbole M, et al. Thyroid hormone and Brain Maturation. *Recent Research Development in Neuroendocrinology.* 1997. 1 – 14
- [11] Raymond J, Lafranchi SH Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 nov 6

Figure 1

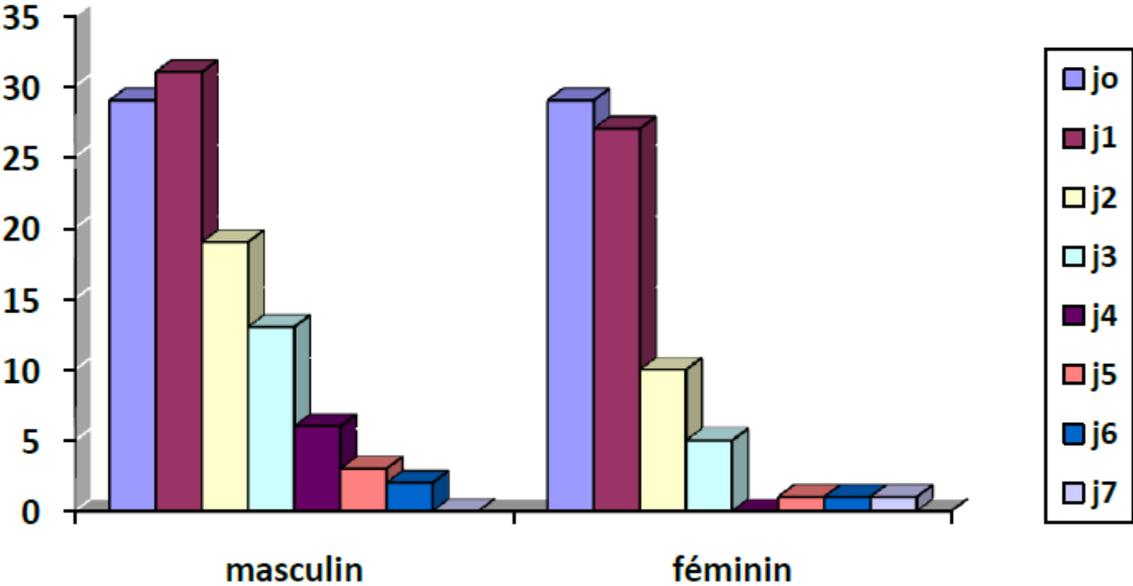


Figure 2a

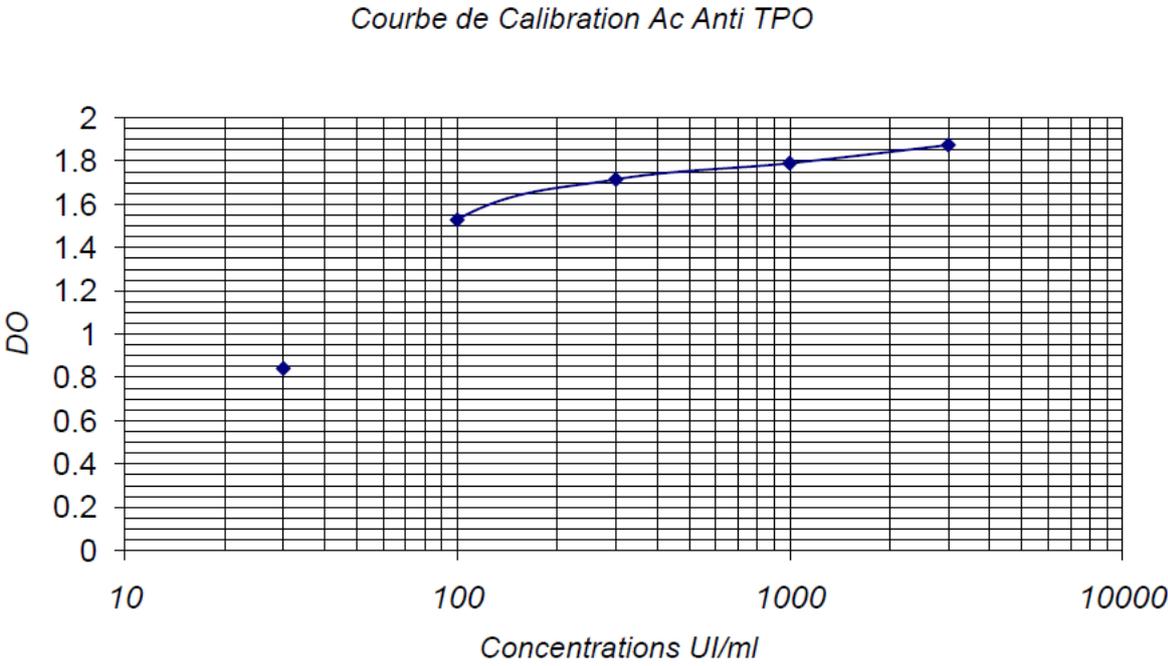


Figure 2b

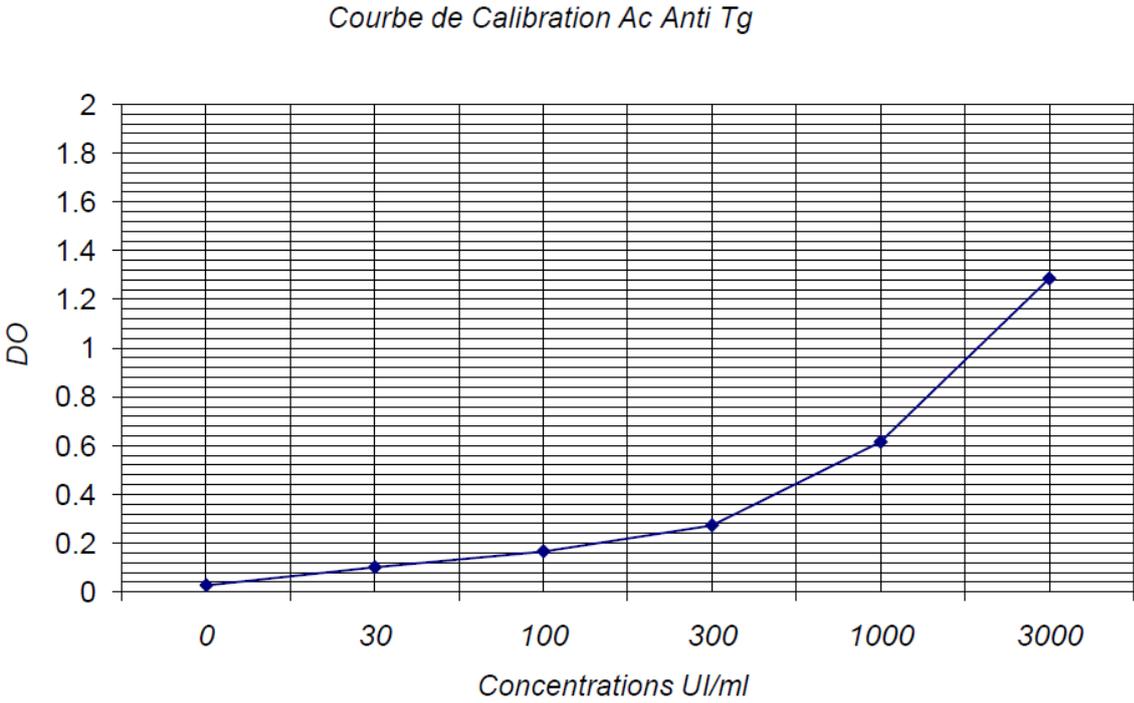


Figure 3a

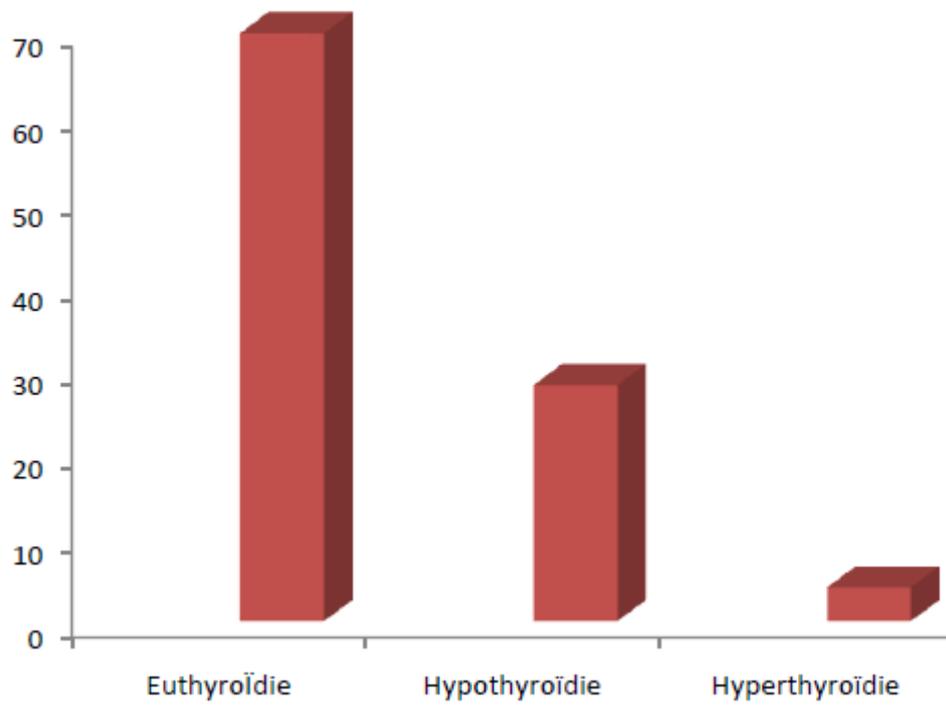


Figure 3b

1- Hypothyroïdie primaire franche 2- Hypothyroïdie primaire fruste
3- Hypothyroïdie secondaire 4- Hypothyroïdie indéterminée

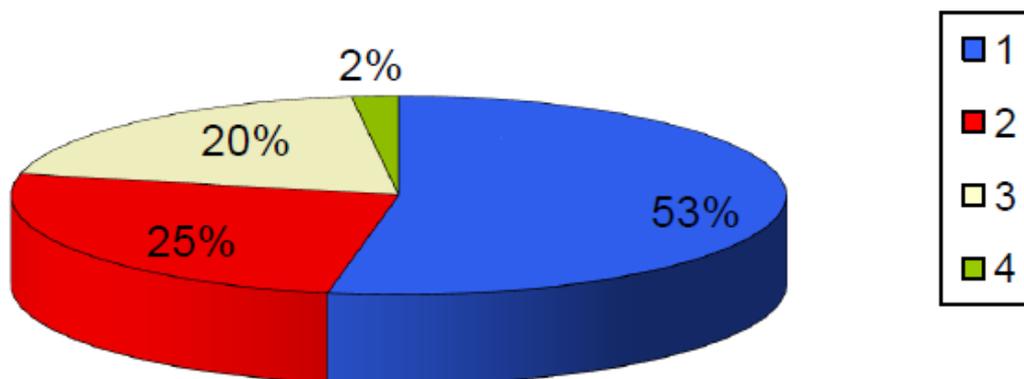


Figure 4

1- Décès parmi les hypothyroïdiens
2- Décès parmi les euthyroïdiens

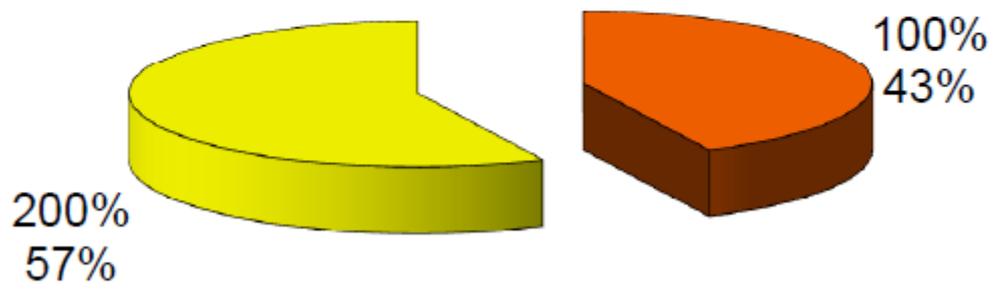


Tableau : ITableau : Etat immunitaire de la thyroïde du nouveau-né

Ac anti Tg ou Ac Anti TPO	Hypothyroïdie n/%	Euthyroïdie n /%	Total n/%
Ac anti Tg présent	11/15 (73,33)	7/17 (41,18)	18/32 (56,25)
Ac anti Tg Absent	4 /15 (26,67)	10/17 (58,82)	14/32 (43,75)
Ac anti TPO présent	0	0	0

LEGENDE

Figure 1 : Répartition de la population par âge de 0 à 7 jours.

L'histogramme montre une répartition de la population par âge de 0 à 7 jours suite à un prélèvement systématique sur cent soixante dix sept nouveau-nés soit par ponction veineuse périphérique soit par cathétérisme veineux ombilical.

Figure 2 a : Courbe de calibration des anticorps anti Thyroperoxydase

Les courbes de calibration ont été construites en utilisant des solutions standard de concentration d'anticorps anti Thyroperoxydase comprise entre 0 et 3000 UI/ml et la densité optique est représentée sur l'axe des ordonnées.

Figure 2 b : Courbe de calibration des anticorps anti thyroglobuline

Les courbes de calibration ont été construites en utilisant des solutions standard de concentration d'anticorps anti thyroglobuline comprise entre 0 et 10000 UI/ml et la densité optique est représentée sur l'axe des ordonnées.

Figure 3 a : la répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés

La figure 3a montre la répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés. On note un taux de 69,75% d'euthyroïdie, 28% d'hypothyroïdie et 2,25 % d'hyperthyroïdie.

Figure 3 b : la répartition détaillée des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés

La figure 3b montre la répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés, avec une répartition de différentes formes d'hypothyroïdies.

Figure 4 : Répartitions des décès

Cas des décès parmi les euthyroïdiens (57%) et parmi les hypothyroïdiens (43%).

CONCLUSION GENERALE

Nous avons exploré les troubles dus aux désordres iodés en République du Bénin en particulier ceux liés aux carences d'iode dans les eaux des six communes du département des Collines et suggéré l'utilisation des eaux de forage dans cette région de notre pays. La région de Tanguiéta nous semble être une région à risque ; aussi avons-nous procédé à une épidémiologie et déterminé le profil hypo/hyperthyroïdien de la région. Nous avons procédé également à Cotonou à la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales et constaté une hypo/ hyperthyroïdie probablement due à un transfert de l'anticorps anti thyroglobuline (Tg) d'origine maternelle pendant la gestation. L'étude des goitrigènes d'origine alimentaire comme le manioc dans le fonctionnement de la glande thyroïde a montré que le fonctionnement de la dite glande dépend de l'activité de symport Na^+/I^- situé sur la membrane basale de thyrocyte de porc. Ce symport est inhibé par le manioc.

SUGGESTIONS

- Encourager une étude prospective à grande échelle pour mieux cerner les perturbations thyroïdiennes et leurs étiologies au Bénin
- Renforcer les initiatives existantes afin de rendre possible le dépistage et la lutte contre le dysfonctionnement de la glande thyroïde
- Dépister et prendre en charge précocement toute perturbation thyroïdienne (néonatale par exemple)
- Introduire dans le bilan de santé en particulier chez les femmes en état de grossesse la recherche et le suivi correct des perturbations thyroïdiennes
- Avoir un approvisionnement d'iode utilisable à la demande sans ignorer les considérations adjuvantes liées à l'alimentation
- A défaut de sel iodé prévoir l'huile enrichie en iode
- Utiliser de diffuseur d'iode lors des forages dans les régions carencées en iode
- Contrôler périodiquement le taux d'iodation des sels de cuisine
- Augmenter la construction de forages enrichis en iode dans le département des Collines
- Réaliser régulièrement les séances d'IEC.
- Eviter la consommation du manioc cru surtout la variété « amère » et faire une cuisson complète avant toute consommation.
- Pour la politique de prévention du goitre, les autorités doivent prendre en compte l'ensemble des éléments polluants et contaminants à des degrés divers selon la zone d'endémie.
- Traiter l'eau de consommation visant à éliminer polluants et toxiques organiques et bactériens.

- Utiliser des mesures synergiques dans l'alimentation à savoir : modification des aliments porteurs des substances goitrigènes, diversification alimentaire, amélioration des apports protéino-énergétiques et supplémentation iodée.

BIBLIOGRAPHIES

ADAM K.S., BOKO M. (1983) - Le Bénin. Ouvrage pédagogique publié sous le haut patronage du Ministère des Enseignements Maternel et de Base. Juillet 95 p.

ALLAIN T. J., Mc GREGOR A.(1993). Thyroid hormones and bones J. Endocrinol; 139: 9-18.

AMINORROAYA A., JANGHORBANI M., AMINI M. HOVSEPIAN S., TABATABAEI A. FALLAH Z.(2009).The prevalence of thyroid dysfunction in an iodine-sufficient area in Iran. Arch Iran Med., 12(3): 262-270.

ASTWOOD E. B.(1965).Thyroïd disorders - a half century of innovation- Ann. Int. Med., 34, 437-475.

AUBRY P. (1985). La toxicité du manioc et la thyroïde. recherches et questions de santé publique: Compte rendu d'un colloque tenu à Ottawa, Canada, du 31 Mai au Juin 1982. Ottawa Ont., CRDI : ill. 162 p.

AUBRY P. (2002). Carence en iode. Médecine tropicale, 62, 377-385.

AUFRET M. (1957). Racines et tubercules, Nutrition et Alimentation tropicale. Paris: Nouvelle Encyclopédie, t, I, 635 p.

BAHN A.K., MILLS J.L., SNYDER P.J., GAEN P.H., HOUTEN L., BIALIK O. et al. (1980). Hypothyroïdism in workers exposed to polybrominated biphenyls. N Engl J. Med; 302 : 31 – 9

BAILLET J., NORTIER E. (1992). Précis de physiologie humaine Tome 1 chap 37- Juillet pp 449-457.

BAZRAFSHAN H.R., MOHAMMADIAN S., ORDOOKHANI A., ABEDINI A., DAVOUDY R., PEARCE E.N., HEDAYATI M., AZIZI F., BRAVERMAN L.E.(2005). An assessment of urinary and breast milk iodine concentrations in lactating mothers from Gorgan, Iran. *Thyroid*, 15(10): 1165-1168.

BECKERS C., DELANGE F. (1980). Etiology of endemic goiter. John Wiley, pp. 199-217, New York.

BIZUNNOK N.A., DUBOVİK B.V. (2008). Effect of adrenergic agents on NADPH oxidase evoked production of reactive oxygen species by macrophages. *Eksp. Farmakol.*, 71(2): 43 6.

CHAPUIS Y. (1997). Anatomie du corps thyroïde. *Encycl. Méd. Chir., Endocrinologie-Nutrition 10-002-A-10* 6P.

CERIGUELLI R. (1955). Cultures tropicales, plantes vivrières. Paris: Nouvelle Encyclopédie, t, I, 635p.

CORVILAIN B., COLLYN L., VAN SANDE J., DUMONT J.E. (2000). Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 278(4):692-699.

DAGBO K. C. (2003). Expression des protéines S 100 dans la thyroïde normale et goitreuse chez l'homme et le rat Wistar, Thèse de Doctorat en Médecine UAC (BENIN). 72 p.

DELANGE F., BUSSONS F. (1965). Plantes alimentaires de l'ouest africain. Statistiques de la FAO 1979-1980.

DELANGE F., THILLY C, ERMANS A. M. (1968). Iodine deficiency a permissive condition in the development of endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28: 114-6.

DELANGE F., ITEKE F.B., ERMANS A.M. (1982). Nutritional factors involved in a goitrogenic action of cassava. Ottawa. International Development Research Centre publ. 100 p.

DELANGE F. (1989). Cassava and the thyroid. In: Gaitan E. Ed. *Environmental goitrogenesis*. Boca Raton: CRC Press, p 173-94.

DELANGE F., CHAPUIS P. (1991). L'iode, les oligo-éléments en Médecine et Biologie. Lavoisier Editions: Paris; 391-423.

DELANGE F. (2000). Endemic cretinism. In: Braverman LE Utiger R.D. Eds. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. 8^e Ed. Philadelphia Lippincott, p 743-54.

DELANGE F. (2001). La thyroïde. Editions Scientifiques et Médicales-Elsevier SAS. 648 p.

DELANGE F., de BENOIST B., BURGI H. (2002). Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bulletin of the World Health Organization*, 80(8):633-636.

DeMAEYER E.M., LOWENSTEIN F.W., THILLY C.H. (1979). La lutte contre le goitre endémique. Organisation Mondiale de la Santé. Genève 84 p.

DENEF J.F., OVAERT C., MNY M.C. (1989). La goitrogenèse expérimentale. Ann. Endocrinol., 50, 1-15..

DUPUY C., OHAYON R., VALENT A., HUDSON N., DEME D., VIRION A. (1999). Purification of a navel flavoprotein involved in thyroid / NADPH oxydase; Cloning of porcine and human CDNAS. Journal Biochem. 274:372-659.

ERMANS A. AHLUWALIA R. (1980). Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism. Ottawa: International Development Research Centre. pp 29-36.

ERMANS A., AHLUWALIA R. (1980). Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism. Ottawa: International Development Research Centre; p 148-60.

FILETTI S., BIDART J.M.,ARTURE F., CAILLOU B., RUSSO D., SCHLUMBERGER M. (1999). Iodine in thyroid physiology 141.443-457.

FORFAR J.C., CALDWELL G.C. (1985). Hyperthyroid heart disease. Clin. Endocrinol. Metab; 149:421-508.

GAITAN E. (1990).Goitrogens in food and water. Annu Rev Nutr; 10: 21- 39.

GAITAN E. (1997). Environmental goitrigens. In:Braverman I E. Ed. Contemporary Endocrinology: diseases of thyroid, vol 1. Totowa N J. Humana Press Inc: p 331-48

GANGBO F., SEZAN A., YESSOUFOU G., DARBOUX R. (2005). Effets de la chloroquine sur la production de H₂O₂ et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc. Journal de la société de Biologie Clinique, 009: 16-20.

GBENONTIN A. B. (2004). Carence de l'iode dans les eaux du département des Collines et son impact sur les perturbations thyroïdiennes. Mémoire de Maîtrise professionnelle, 60 p.

GNIDEHOU C.S. (2005). Identification et clonage d'un nouveau gène thyroïdien: l'iodothyrosine désiodase 1 ou iodothyrosine déhalogénase 1(DEHAL1). Localisation, caractérisation biochimique et fonctionnelle des différentes isoformes. Thèse de Doctorat en Sciences. Université de Paris (FRANCE) 138 p.

GINABREDA M.G., CARDOSO L.C., NOBREGA F.M., FERREIRA A.C., GONCALVES M.D., VAISMAN M., CARVALHO D.P. (2008). Negative correlation between thyroperoxydase and dual oxidase H₂O₂-generating activities in thyroid nodular lesions. Eur. J. Endocrinol., 158(2)223-7.

GRASES F., FORTEZA R., MARCH J.G., CERDA V. (1985).A simple thermometric technique for reaction-rate determination of inorganic species, based on the iodide-catalyzed cerium (IV)-arsenic (III) reaction.Talanta, 32(2):123-126.

GUIZOUARN H., BORGESE F., PELLISSIER B., GARCIA-ROMEU F., MOTAIS R. (1993). Role of protein phosphorylation and dephosphorylation in activation and desensitization of the cAMP-dependant Na⁺/H⁺ antiport journal of Biology and Chemistry; 268:8632-8639.

GREINSTEIN S.,LEFKOWITZ R.J. (1998).The beta 2-adrenergic receptor interacts with Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor to control Na⁺/H⁺ exchange. Nature; 392: 626-630.

HINTON R.H., MITCHELL F.E., MANN A., CHESCOE D., PRICE S.C. (1986).Effects of phtalic acid ester on liver and thyroid. Environ Health Perspect; 70: 195 – 210

HOUSTON R. (1999). Iodine: physiology, dietary source and requirement. In Encyclopedia of Human Nutrition, Strain JJ, Caballero B (eds). Academic Press: London. CD/DATA /120/139- 143 PDF

KAMOUN (1997). Dosages immuno-enzymatiques dans appareils et méthode en biochimie; 2è édition Flammarion. pp 203- 207.

KONDE M., INGENBLEEK Y., DAFTE M., SYLLA B., BARY O. DIALLO S. (1994). Goitrous endemic in Guinea, Lancet 8938 (344): 1675-1678

KOUAME P., GAIMARD M., DILUMBU I., BELLIS G., ROUX F., CHASTIN I., DELAFOSSE J.P., DIARRA N.J., CHAVENTRE A. (1998). Approche clinique et épidémiologique du goitre endémique en Cote d'Ivoire: le cas de GLANLE dans la région de MAN Médecine d'Afrique Noire : 45(12).

LAZARUS J.H. (1986). Endocrine and metabolic effects of lithium. Vol. 1 New York; Plenum Press. pp 99-117.

LAZARUS J., PARKER A.B., JONH R., N'DIAYE M., PRYSOR JONES S.G. (1992). Endemics goitrous in Sénégal. Thyroid fonction etiological factous and treatment with oral iodized oil act a endocrinol, 126 (149 à 154).

LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSE B., SCHLIENGER J. L., WEMEAU J.L. (2001). La thyroïde. Des concepts à la pratique clinique. Editions Scientifiques et Médicales. Elsevier SAS 2è édition. 618 p.

LINDSAY R.H., HILL J.B., GAITAN E., COOKSEY R.C., JOLLEY R.L. (1992) Antithyroid effects of coal-derived pollutants. J. Toxicol Environ Healter: 37: 467-81

MARIEB E. (1999). Anatomie et physiologie Humaines ; De Boeck Université; 1194 p.

MICHELL R. H. (1975). Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochem. Biophys. Acta*, 415: 81-147.

MILENKOVIC M., DE DEKEN X., JIN L., DE FELICE M., DI LAURO R., DUMONT J.E., CORVILAIN B., MIOT F. (2007). Duox expression and related H₂O₂ measurement in mouse thyroid: onset in embryonic development and regulation by TSH in adult. *J. Endocrinol.*, 192(3): 615-26.

NAUMAN J., GLINNOER D., BRAVERMAN L.E., HOSTALER U. (1996). *The Thyroid and Iodine*. FK Schattauer, Eds: Stuttgart. 504 p.

NAWAL L.A., EL-SAYED, ZAHIRA M., GAD, LAILA H., HANNA M., ISMAIL, FIKRAT F., EL SAHN, ASHRY G. (1997). Iodine deficiency disorders among primary school children in KafrEisheikh4, Egypt 8; 7 (2): 147-159.

NAUNTOFTE B. (1992). Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cell. *Am. J. Physiol.* 263: G823-G837.

NISHIZUKA Y. (1984). The rôle of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature* 308: 693-698.

PACHUCKI J., WANG D., CHRISTOPHE D., MIOT F. (2004). Structural and functional characterization of the two human THOX/Duox genes and their 5'-flanking regions. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 214(1-2): 53-62.

PLANTIN-CARRENARD E., CATTAN F., AURENGO A., DUMERAT B., FOGLIETTI M.J., BEAUDEUX J.L. (2004). Analytical aspects of the semiquantitative determination of urinary iodine using ferroin: value of rapid screening for iodine deficiency or excess. *Ann. Biol. Clin.*, 62(4): 456-461.

ROGAN W.J., BAGNIEWSKA A., DAMETRA T. (1980). Polluants in breast milk. *N England J Med*; 35: 302 – 9

ROSS H.A., den HEIJER M., HERMUS A.R., SWEEP F.C., COMPOSITE: (2009). Reference interval for thyroid-Stimulation Hormone and free Thyroxine, Comparison with common Cutoff Values, and Reconsideration of Subclinical Thyroid Disease. *J Clin. Endocrinol. Métab.*, 94 (8): 2893-2899

ROTI E., GRUNDI A., BRAVERMAN L.E. (1983). The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev*; 4: 131- 49

SAGBOHAN M. V. (2001). Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales. Thèse de Doctorat en Médecine. Université d'Abomey-Calavi 67 p.

SAHACH V.F., KORKACH L.U.P., KOTSIURUBA A.V., PRYSIAZHNA O.D. (2008). The inhibition of oxidative and nitrosative stresses by ecdysterone as the mechanisms of its cardio- and vasoprotective action in experimental diabetes type I. *FiziolZh.*, 54(5): 46-54.

SCHLIENGER J.L. (1998). S.O.S. Thyroïde. Editions FRISON-Roche, Paris. 253 p.

TAKEDA K., MISHIBA M., SUGIURA H., NAKAJIMA A., KOHAMA M., HIRAMATSU S. (2009). Evaluated Reference Intervals for Serum Free Thyroxine and Thyrotropin using the convention outlier Rejection Test without Regard to Presence of Thyroid Antibodies and Prevalence of thyroid Dysfunction in Japanese Subjects. *Endocr. J.* 56 (9) : 1049 - 1059

THYLLY C.H., BOURDOUX P., CONTEMPRE B., SWENNEN B. (1988). Les stratégies de lutte contre le goitre dans l'enfant en milieu tropical; N° 175-176; Paris, pp 5-27.

TORTORA G.J., GRABOWSKI S.R., (1994). Principe d'Anatomie et de Physiologie. Deuxième édition. De Boeck Université 1204 p.

VAN DEN BRIEL T., WEST C.E., HAUTVAST J.G., ATEGBO E.A. (2001). Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing thresholds in children in Benin. *Eur.J. Clin. Nur.*, 55(9): 763-768.

WANG Y., ZHANG Z., GE P., WANG S. (2009). Iodine deficiency disorders after a decade of universal salt iodization in a severe iodine deficiency region in China. *Indian J. Med Res.*, 130(4): 413-417.

WHO, UNICEF, ICCIDD. (1996). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/ 94.6. Geneva: 1-55

WHO, ICCIDD. (1997). Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bull WHO*; 75: 95-7

WOLFF J., CHAIKOFF IL. (1948). Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J BiolChem*; 174:555-64

WOLFF J. (1964). Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol. Rev* 44: 45-90

ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

N° d'identification :

Nom et prénoms :

Age :

Sexe :

Profession :

Adresse :

Carré N° :

Maison :

Quartier :

Ville ou village :

Statut matrimonial :

Nombre d'enfants :