

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERI
FACULTE DE MEDECINE
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X·0A:EX C://A ·X CA·CO

Département de pharmacie

Mémoire de fin d'études

N° d'ordre :

Présenté et soutenu publiquement le : 25 Octobre 2020

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Les effets des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne : étude cas-témoin sur 120 sujets dans la wilaya de Tizi-Ouzou

Réalisé par :

Bousbaine Nora & Charef Lilia & Cherfioui Fatiha

Encadrées par :

Dr. BELAZOUGUI .O

MAHU en Toxicologie

Promotrice

Pr. TIBICHE .A

Professeur en épidémiologie et médecine préventive

Co-promoteur

Membres du jury :

Pr. MEKACHER.L R

Professeur en Toxicologie

UMMTO

Président de jury

Dr. SADOUS

Assistante en Toxicologie

UMMTO

Examinatrice

2019 _ 2020

Remerciements

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

- ♥ Nous sommes reconnaissantes à **Allah** pour la bonne santé et le bien-être qui ont été nécessaires pour compléter ce travail.

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

Nous tenons à sincèrement remercier :

- ♥ Notre encadreur « **Dr BELAZOUGUI OUARDIA** », Maître assistante en toxicologie au CHU de Tizi-Ouzou, de nous avoir guidé tout au long de ce travail, vos encouragements nous ont poussé à donner le meilleur de nous-mêmes. Merci pour votre écoute attentive et vos conseils ayant permis d'orienter et d'améliorer notre rédaction.
- ♥ Nous remercions également « **Pr TIBICHE AREZKI** », Professeur en épidémiologie et médecine préventive au CHU de Tizi-Ouzou, d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à notre sujet et le temps que vous nous avez accordé.
- ♥ Nous remercions « **Pr MEKACHER LAMINE REDOUANE** », chef de service de toxicologie au CHU de Tizi-Ouzou, de nous faire l'honneur de présider le jury de ce travail.
- ♥ Nous remercions « **Dr SADOU SALIMA** », assistante en toxicologie au CHU de Tizi-Ouzou, de nous faire l'honneur de juger ce travail.
- ♥ Nous remercions « **Dr DAHMANI DALILA** », Maître assistante en biochimie au CHU de Tizi-Ouzou, de sa bienveillance et son aide.
- ♥ Nous remercions toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de cette étude, et tous ceux qui nous ont aidé et soutenu.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes chers parents

CHAREF MOHAMED ET DJEMAH FATMA

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour votre soutien, votre amour et vos prières qui m'ont comblé tout au long de mes années d'étude. Vous avez pu supporter mon stress dans mes moments les plus difficiles et vous étiez tout le temps à mes côtés.

J'espère être à la hauteur de vos espérances et ne jamais vous décevoir.

Je vous dédie ce modeste travail qui est le fruit de vos efforts et vos sacrifices.

Qu'Allah tout Puissant vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon chère frère ZOUBIR et sa femme FARIZA, A mes sœurs AMEL, SAMIRA, ASMA et leurs maris ainsi qu'à leurs enfants. C'est une chance et une grande fierté de vous avoir à mes côtés. Merci de ne jamais douter de moi et de contribuer à me faire relativiser les petits et grands maux de la vie.

A ma famille, mes amis et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

L9L9A



Dédicaces

Je dédie ce travail :

A ma mère

Mon trésor, ma lumière de vie, la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse et me voir là où je suis, mon adorable mère « HOURIA ». Quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Que dieu t'apporte la santé, le bonheur et la joie.

A mon cher frère « YACINE » et mon cher fiancé « MOHAMMED SAID » qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études.

A la mémoire de mon père « LOUNAS » et de ma grand-mère maternelle « FATMA » puisse dieu, le tout puissant, les avoir en sa sainte miséricorde.

A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime

Merci

FATMA

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes chers parents

BOUSBAINÉ RABEH ET RABIAI FATIMA

Zui m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes études. Merci pour votre présence à mes côtés tout au long de mon parcours. Que dieu le tout puissant vous garde en bonne santé.

A la mémoire de mes frères « BELKACEM », « IBRAHIM », « IBRAHIM » et « ALI » que dieu les aie dans son vaste paradis.

A mon frère « ABDENOUR », et sa femme ainsi qu'à ces enfants

A mes sœurs « MESSOUDA, DJAMILA, RACHIDA, TASSADIT », et

leurs maris ainsi qu'à leurs enfants. Merci pour votre soutien et encouragement.

A mon cher fiancé « YOUNES » qui était présent à mes côtés dans les moments les plus difficiles.

A tous mes amis et proches à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime

Merci

NORA

Sommaire

Tables des matières.....	i
Liste des abréviations.....	ix
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xviii
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE 1	
I.1 Rappel sur l'axe Hypothalamo-Hypophysaire.....	3
I.1.1 L'hypothalamus	3
I.1.2 L'hypophyse	4
I.1.3 La régulation de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire	4
I.2 La thyroïde.....	6
I.2.1 Physiologie de la glande thyroïdienne	6
I.2.1.1 Anatomie et structure de la glande thyroïde	6
I.2.1.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	6
I.2.1.3 Transport des hormones thyroïdiennes.....	8
I.2.1.4 Mode d'action et effet des hormones thyroïdiennes.....	8
I.2.1.5 Catabolisme des hormones thyroïdiennes	9
I.2.2 Exploration de la fonction thyroïdienne.....	10
I.2.2.1 L'évaluation biologique.....	10
I.2.2.2 L'évaluation radiologique.....	11
I.2.3 Physiopathologie de la thyroïde (dysthyroïdies).....	12
I.2.3.1 Hypothyroïdie	12
I.2.3.2 Hyperthyroïdie.....	14
I.2.3.3 Goitre simple et nodulaire	15
I.2.3.4 Les tumeurs.....	16
I.2.3.4.1 Adénome folliculaire.....	16
I.2.3.4.2 Les carcinomes.....	16

I.2.3.5	Thyroïdites.....	17
I.2.3.5.1.	Thyroïdite subaiguë de De Quervain.....	17
I.2.3.5.2.	Thyroïdite lymphocytaire d'Hashimoto.....	17
I.2.3.5.3.	Thyroïdite silencieuse.....	17
I.2.3.5.4.	Thyroïdite chronique ligneuse deriedel.....	17

CHAPITRE II

II.1	LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	18
II.1.1	Définition d'un perturbateur endocrinien.....	18
II.1.2	Le changement de paradigme des PE.....	19
II.1.2.1	Age d'exposition.....	19
II.1.2.2	Temps écoulé entre l'exposition et ses effets	19
II.1.2.3	Interactions entre les substances chimiques (effet cocktail).....	19
II.1.2.4	Dynamique de réponse à la dose	21
II.1.2.5	Effets latents à long terme	22
II.1.3	Sources d'expositions aux perturbateurs endocriniens	22
II.1.3.1	Population général :.....	22
II.1.3.2	Milieu professionnel :	23
II.1.4	Mode d'action des perturbateurs endocriniens.....	23
II.1.5	Principaux perturbateurs endocriniens documentés :.....	23
II.1.5.1	Origine naturelle (phyto-estrogènes)	24
II.1.5.2	Origine synthétique :	25
I.1.5.2.1.	Les pesticides.....	25
I.1.5.2.2.	Les retardateurs de flamme.....	27
I.1.5.2.3.	Les métaux lourds.....	29
I.1.5.2.4.	Les matières plastiques.....	30
I.1.5.2.5.	Les solvants.....	32
I.1.5.2.6.	Les médicaments.....	32
I.1.5.2.7.	Les substances retrouvées dans les produits cosmétiques.....	32
I.1.5.2.8.	Produits de dégradations : Dioxines.....	33

II.1.6	Aspect réglementaire :.....	33
II.1.6.1	Europe	33
II.1.6.2	Les Etats-Unis.....	34
II.2	LES PERTURBATIONS DE LA FONCTION THYROIDIENNE.....	35
II.2.1	Définition d'un perturbateur thyroïdien	35
II.2.2	Voies d'expositions aux perturbateurs thyroïdiens	36
II.2.3	Classification des perturbateurs thyroïdiens selon l'origine :	36
II.2.3.1	Origine naturelle.....	36
II.2.3.2	Origine synthétiques environnementaux :	37
II.2.4	Mécanisme d'action des perturbateurs thyroïdiens	37
II.2.4.1	Perturbation de la signalisation de la TRH et de la TSH.....	37
II.2.4.2	Toxicité directe sur la glande thyroïde :	38
II.2.4.2.1	Action sur le NIS.....	38
II.2.4.2.2.	Inhibition de la TPO.....	38
II.2.4.2.3.	Action sur la pendrine.....	38
II.2.4.3	Perturbation du transport sanguin des hormones thyroïdiennes.....	39
II.2.4.4	Interactions avec les déiodinases périphériques	39
II.2.4.5	Altération de la réponse par action sur les organes cibles des hormones thyroïdiennes	39
II.2.4.6	Métabolisme des hormones thyroïdiennes :	39
II.2.4.7	Tumorigenèse thyroïdienne	39
II.2.5	Criblage de la perturbation thyroïdienne :.....	40
II.2.5.1	Évaluation de l'intégrité de la signalisation centrale.....	40
II.2.5.2	Mise en évidence de la perturbation de la synthèse des hormones thyroïdiennes	41
II.2.5.3	Détection de la perturbation du transport sanguin des hormones thyroïdiennes	41
II.2.5.4	Métabolisme et excrétion.....	41
II.2.5.5	Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes :.....	42
II.2.5.6	Effet des hormones thyroïdiennes médié par le récepteur TR.....	42
II.2.5.7	Tests intégrant des modes d'actions multiples	43

PARTIE PRATIQUE

I.	Matériel et méthodes.....	44
I.2	Durée de l'étude.....	44
I.3	Lieux de l'étude.....	44
I.4	Description de l'échantillon.....	44
I.5	Outils de recueil.....	45
I.5.1	Recueil des données.....	45
I.5.2	Questionnaire d'évaluation.....	45
I.6	Les facteurs étudiés.....	45
I.6.1	Facteurs sociodémographiques, anthropométriques, et antécédents familiaux.....	45
I.6.2	Facteurs hormonaux et reproductifs.....	46
I.6.3	Secteur d'activité et exposition environnementale.....	46
I.6.4	Habitudes alimentaires.....	46
I.6.5	Histoire de la maladie :.....	46
I.7	Analyse statistique des données recueillies.....	46
II.	Résultats.....	48
II.1	Caractéristique de la population.....	48
II.1.1	Sexe.....	48
II.1.2	Age.....	48
II.1.3	Statut matrimonial.....	49
II.1.4	Lieu de résidence.....	50
II.1.5	Profession.....	51
II.2	Caractéristiques de la maladie thyroïdienne des cas :.....	53
II.2.1	Dose du levothyrox :.....	53
II.2.2	Différence entre la date de prise du traitement et la date de première perturbation.....	53
II.2.3	Durée de normalisation de la TSH.....	54
II.2.4	Pathologie associée à l'hypothyroïdie.....	54
II.3	Etude analytique.....	55

II.3.1	Facteurs de risque	55
II.3.1.1	Tabac	55
II.3.1.2	Stress.....	55
II.3.1.3	Présence d'antécédents familiaux.....	55
II.3.1.4	IMC.....	56
II.3.2	Facteur alimentaire	57
II.3.2.1	Régime végétarien	57
II.3.2.2	Régime omnivore	57
II.3.2.3	Habitudes alimentaires.....	58
II.3.3	Facteur chimique	66
II.3.3.1	La lecture de la composition chimique des produits avant leur achat	66
II.3.3.2	Conservation des aliments dans des récipients en matière plastique.....	66
II.3.3.3	Utilisation de micro-onde	66
II.3.3.4	Produits détergents	67
II.3.3.5	Exposition aux différents produits cosmétiques :.....	69
II.3.3.6	Exposition aux radiations électromagnétiques	71
II.3.4	Facteur hormonaux.....	74
II.3.4.1	Cycle régulier	74
II.3.4.2	Traitements hormonaux	75
II.3.4.3	Le statut ménopausée.....	75
II.3.4.4	Contraception.....	76
II.3.4.5	Le statut d'allaitement	76
III	Discussion	77
III.1	Cohérence avec la littérature	77
III.1.1	Habitudes alimentaires	77
III.1.1.1	Régime alimentaire :	77
III.1.1.2	Consommation d'eau	79
III.1.1.3	Consommation des produits de conserve et utilisation du plastique	79
III.1.2	Exposition aux produits chimiques	80
III.1.2.1	Produits cosmétiques et détergents	80
III.1.2.2	Tabac.....	81

III.1.3	Facteurs médicaux.....	82
III.1.3.1	Traitements hormonaux	82
III.1.3.2	Exposition aux radiations médicale	82
III.1.3.3	Exposition aux ondes électromagnétiques	82
III.1.4	Facteurs de risques	83
III.1.4.1	Antécédents familiaux.....	83
III.1.4.2	IMC	83
III.2	Limite de l'étude.....	84
III.3	Recommandations.....	84
	Conclusion générale	85
	Références bibliographiques	
	Liste des annexes	
	Résumé	

Liste des abréviations :

- ACTH:** adreno cortico tropic hormone
- ADH:** anti diuretic hormone
- ADN :** acide désoxyribonucléique
- AFSSA :** Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- AIT :** apical iodine transporter
- AITD :** autoimmune thyroid disorders
- AMPc:** adenosine monophosphate cyclique
- ARNm :** acide ribonucléique messenger
- ASAT :** aspartate aminotransférase
- AUR-TPO :** amplex ultra red thyroperoxydase inhibition assay
- BBP:** benzyl butyl phthalate
- BPA :** Bisphénol A
- CHO :** Cellules ovariennes de Hamster Chinois
- CHU :** Centre Hospitalo Universitaire
- CIR :** Cosmetic Ingredient Review
- CMR :** cancérogène, mutagène et reprotoxique
- CNRS :** Centre National de la Recherche Scientifique
- CPK:** creatine phosphokinase
- CRF:** corticotropin-releasing factor
- CT:** cancer thyroïdienne
- Cu:** cuivre
- DBP:** dibutyl phthalate
- DDD:** dichloro-diphenyl-dichloro-ethane
- DDE:** dichloro-diphenyl-dichloro-ethylene
- DDT:** dichloro-diphenyl-trichloro-ethane
- DEHP:** di (2-ethylhexyl) phtalate
- DIT:** diiodothyrosine

LISTE DES ABREVIATIONS

EE2: 17-a-EthinylEstradiol

EPA: (US) Environmental Protection Agency

FDA: Food and Drug Administration

FSH: follicule-stimulating hormone

GH-RIH: growth-hormone release-inhibiting hormone

GnRH: gonadotropin releasing hormone

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène

HPT: hypothalamic pituitary thyroid

I : ion iodure

IFEN : Institut Français de l'environnement

IMC : Indice de Masse Corporelle

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IO₃⁻ : iodate

IRM: imagerie à resonance magnétique

LC-MS: liquid chromatography-mass spectrometry

LDH: lactate dehydrogenase

LH: Luteinizing Hormone

LMR: limites maximales de résidus

MDRGF : mouvement pour le droit et le respect des generations futures

MIT: monoiodothyrosine

NA⁺/K⁺ ATPase : pompe sodium-potassium adénosine triphosphatase

NIH: National Institutes of Health

NIS: Symport sodium iodure

NTP: National Toxicology Program

O₂: dioxygène

OC : organochlorés

OCDE : Organisation pour la Coordination et le Développement Economique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

LISTE DES ABREVIATIONS

ONG : Organisation Non Gouvernementale

OR : Odds Ratio

Pb : plomb

PBDE: Poly-bromo-diphényl-ethers

PCBs: Poly-Chloro-Biphenyls

PCDD: Poly-chlorinated-dibenzo-p-dioxins

PCDF: Poly-chlorinated-Dibenzofurans

PCR: polymerase chain reaction

PE : perturbateur endocrinien

PFAS : poly-fluoro-alkyl

POP's : Polluants Organiques Persistants

PT: perturbateur thyroïdien

PTU: Propyl-thio-uracyle

PVC: poly-vinyl-chloride

PXR: Pregnane-Xreceptor

QI: quite interesting

REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

RNTAC: Rutgers Noise Technical Assistance Center

rT3 : 3,5,3-tri-iodothyronine reverse

SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

STH : somatotrope hormone

SULT :sulfo-transferases

T3 :3,5,3-tri-iodothyronine

T4: tetra-iodo-thyronine

TBBPA: tetra-bromo-bisphénol A

TBG: Thyroxin-binding-globulin

TCDD: 2,3,7,8-tetra-chloro-dibenzo-p-dioxin

TETRAC: tetra-iodo-acetic-acid

Tg: thyroglobuline

LISTE DES ABREVIATIONS

TgAb: thyroglobulin antibodies

TH: Thyroid hormone

TNC: Trans-NonaChlor

TPO: thyroperoxydase

TPOAb: thyroid-auto-antibodies

TR: Thyroid receptor

TRE: thyroid response elements

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TRIAC: triodo-acetic-acid

TR β : thyroid hormone receptor

TSH: thyroid-stimulating hormone

TSHR: thyroid stimulating hormone receptor

TTR: trans-thyrétine

UDP: uracil-diphosphate

UDPGT: uridine-diphosphate-glucoronyl-transferase

UE: Union Européenne

UGT: uracil-diphosphate-glucuronosyl-transferases

USA: United State of America

USEPA: United States Environmental Protection Agency

UV: ultra violet

Zn: zinc

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux effets des hormones thyroïdiennes.	9
Tableau 2 : Les formes cliniques et biologiques de l’hypothyroïdie.	14
Tableau 3 : Les formes cliniques et biologiques de l’hyperthyroïdie.	15
Tableau 4 : Classes des perturbateurs thyroïdiens (thyroïde et environnement).	37
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des cas et des témoins en effectifs et pourcentages.	52
Tableau 6 : Relation entre la survenue de l’hypothyroïdie et l’exposition à la fumée du tabac.	55
Tableau 7 : Relation entre l’apparition de l’hypothyroïdie et l’exposition au stress.	55
Tableau 8 : Relation entre la survenue de l’hypothyroïdie et la présence d’antécédents familiaux.	56
Tableau 9 : Relation entre l’IMC et la survenue de l’hypothyroïdie.	57
Tableau 10 : Relation entre la fréquence de consommation d’un régime végétarien et l’hypothyroïdie.	57
Tableau 11 : Relation entre la fréquence e consommation d’un régime omnivore et la survenue de l’hypothyroïdie.	58
Tableau 12 : Relation entre la consommation du sel iodé et l’apparition d’une hypothyroïdie.	58
Tableau 13 : Relation entre la consommation des crustacés et la survenue d’une hypothyroïdie.	59
Tableau 14 : Relation entre la consommation de poissons et le développement d’une hypothyroïdie.	59
Tableau 15 : Relation entre la fréquence de consommation des poissons et la survenue d’une hypothyroïdie.	59
Tableau 16 : Relation entre la consommation de viande et la survenue d’une hypothyroïdie.	60
Tableau 17 : Relation entre la consommation du brocoli et l’apparition de l’hypothyroïdie.	60
Tableau 18 : Relation entre la consommation des choux et la survenue de l’hypothyroïdie.	60
Tableau 19 : Relation entre la consommation du navet et l’apparition d’une hypothyroïdie.	60
Tableau 20 : Relation entre la consommation d’ail et la survenue d’une hypothyroïdie.	61
Tableau 21 : Relation entre la survenue d’une hypothyroïdie et la consommation d’haricot.	61
Tableau 22 : Relation entre la survenue d’une hypothyroïdie et la consommation du lait.	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 23 : Relation entre la consommation du fromage et la survenue de l'hypothyroïdie.	61
Tableau 24 : Relation entre la consommation du café et la survenue d'une hypothyroïdie.	62
Tableau 25 : Relation entre la consommation d'oignon et la survenue d'une hypothyroïdie.	62
Tableau 26 : Relation entre la consommation d'eau minérale et l'apparition de l'hypothyroïdie.	62
Tableau 27 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation d'eau de robinet.	63
Tableau 28 : Relation entre la survenue d'une hypothyroïdie et la consommation d'eau de source.	63
Tableau 29 : Relation entre la consommation du concentré de tomate et la survenue d'une hypothyroïdie.	64
Tableau 30 : Relation entre la consommation du maïs conservé et la survenue d'une hypothyroïdie.	64
Tableau 31 : Relation entre la consommation d'ananas conservé et l'apparition d'une hypothyroïdie.	64
Tableau 32 : Relation entre la consommation des champignons conservés et la survenue d'hypothyroïdie.	65
Tableau 33 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation du thon conservé.	65
Tableau 34 : Relation entre la consommation de la confiture et la survenue de l'hypothyroïdie	65
Tableau 35 : Relation entre la lecture de la composition chimique et la survenue d'une hypothyroïdie.	66
Tableau 36 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la conservation des aliments dans des récipients en plastique.	66
Tableau 37 : Relation entre l'utilisation des micro-ondes et l'apparition de l'hypothyroïdie.	67
Tableau 38 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et l'utilisation des récipients en plastique au réchauffement par micro-onde.	67
Tableau 39 : Relation entre l'utilisation du désodorisant et la survenue de l'hypothyroïdie.	68
Tableau 40 : Relation entre l'utilisation de l'eau de javel et l'apparition de l'hypothyroïdie.	68
Tableau 41 : Relation entre l'exposition au liquide-vaisselle et la survenue de l'hypothyroïdie.	68
Tableau 42 : Relation entre l'exposition au savon à lessive et l'hypothyroïdie.	68
Tableau 43 : Relation entre l'exposition aux insecticides et l'apparition d'hypothyroïdie.	69
Tableau 44 : Relation entre l'utilisation du maquillage et la survenue d'une hypothyroïdie.	69
Tableau 45 : Relation entre l'utilisation des teintés à cheveux et l'apparition des hypothyroïdies.	69
Tableau 46 : Relation entre l'utilisation du gel douche et la survenue d'une hypothyroïdie.	70
Tableau 47 : Relation entre l'utilisation du déodorant et la survenue d'une hypothyroïdie.	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 48 : Relation entre l'utilisation du shampoing et l'apparition d'une hypothyroïdie.	70
Tableau 49 : Relation entre l'utilisation du savon visage et la survenue d'une hypothyroïdie.	71
Tableau 50 : Relation entre l'hypothyroïdie et l'habitation près des antennes-relais.	71
Tableau 51 : Relation entre l'hypothyroïdie et l'habitation près des lignes d'électricité à haute tension.	71
Tableau 52 : Relation entre l'hypothyroïdie et la durée d'utilisation des tablettes et micro-ordinateurs.	72
Tableau 53 : Relation entre l'hypothyroïdie et la durée des appels téléphoniques.	72
Tableau 54 : Relation entre l'exposition aux radiations médicales.	72
Tableau 55 : Relation entre l'hypothyroïdie et l'IRM.	73
Tableau 56 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le télé thorax.	73
Tableau 57 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le panoramique dentaire.	73
Tableau 58 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et l'exposition au laser.	74
Tableau 59 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la mammographie.	74
Tableau 60 : Relation entre la survenue d'une hypothyroïdie et la radiothérapie.	74
Tableau 61 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la régularité du cycle menstruel chez les femmes.	75
Tableau 62 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la prise de traitements hormonaux.	75
Tableau 63 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le statut ménopausée.	75
Tableau 64 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la prise de contraceptifs.	76
Tableau 65 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le statut d'allaitement.	76
Tableau 66 : Résultats de quelques études sur le BPA.	80
Tableau 67 : Résultats des études publiés sur les produits cosmétiques.	81
Tableau 68 : Résultats des études sur lien entre l'IMC et les dysthyroïdies.	84

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la régulation des hormones thyroïdiennes.	5
Figure 2 : Représentation schématique de la synthèse des hormones thyroïdiennes.	7
Figure 3 : Catabolisme des hormones thyroïdiennes.	9
Figure 4 : Stratégie d'utilisation des examens biologiques pour le diagnostic d'une hypothyroïdie.	13
Figure 5 : Stimulation du récepteur PXR par EE2 et/ou TNC	20
Figure 6 : Courbe en U inversé.	22
Figure 7 : Classification des perturbateurs endocriniens d'origine naturelle.	24
Figure 8 : Classification des perturbateurs endocriniens d'origines synthétiques.	25
Figure 9 : Les structures chimiques de DDT, DDD, DDE.	26
Figure 10 : Les structures chimiques de phtalate et DEHP.	31
Figure 11 : La structure chimique de bisphénol A.	31
Figure 12 : La structure chimique de résorcinol.	33
Figure 13 : Répartition de l'échantillon en fonction du sexe (n=120cas).	48
Figure 14 : Répartition de l'échantillon en fonction de l'âge (n=120cas).	49
Figure 15 : La répartition de l'échantillon selon leur statut matrimonial (n = 120).	49
Figure 16 : La répartition de la population selon le lieu de résidence (n=120)	50
Figure 17 : La répartition de l'échantillon selon le changement ou non du lieu de résidence (n=120).	50
Figure 18 : Répartition des personnes interrogées selon leur secteur d'activité (n=120).	51
Figure 19 : Répartition selon le nombre d'années d'expériences (n= 120)	51
Figure 20 : La repartition des cas selon la dose du levothyrox (n=60).	53
Figure 21 : Différence entre la date de première perturbation et la date de prise de traitement (n=60).	53
Figure 22 : Durée de normalisation de la valeur du TSH après début de traitement (n=60).	54
Figure 23 : Présence ou non d'une pathologie associée et sa nature (n=60).	54
Figure 24 : Répartition de la population selon leur lien de parenté avec leurs antécédents familiaux d'hypothyroïdie.	56

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Dès la période utérine, et tout au long de la vie ; l'organisme est exposé à des perturbateurs endocriniens de manière non intentionnelle mais ubiquitaire. La thyroïde est sans doute la glande endocrine la plus vulnérable aux modifications de son environnement. L'étude du lien entre l'environnement, notamment la contamination par les polluants perturbateurs endocriniens, et les dysthyroïdies représente un immense champ de recherche.

Des millions de personnes dans le monde souffrent d'une forme de maladie thyroïdienne, telles que l'augmentation du volume de la glande thyroïde (goitre), les nodules thyroïdiens cancéreux ou non, une hyperthyroïdie, une hypothyroïdie. La prévalence des maladies de la glande thyroïde varie d'un pays à un autre. En Algérie aussi, ces dernières années, les maladies thyroïdiennes ne cessent de s'accroître, beaucoup d'hypothèses ont été suggérées afin de cerner les facteurs qui peuvent jouer un rôle important ou peu important dans cette augmentation et leurs développement.

L'exploration de la fonction thyroïdienne repose initialement sur le dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Au niveau du laboratoire de Biochimie de l'unité Nedir Mohamed du CHU Tizi-Ouzou, 7630 analyses de la TSH ont été effectuées à partir de prélèvements externes (patients non hospitalisés) du mois de janvier 2018 au mois de janvier 2020 ; dont 1805 étaient du sexe masculin et 5825 étaient du sexe féminin.

Le présent travail est une enquête épidémiologique sur les effets de certains perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou, dans une tentative d'évaluation du risque de l'exposition environnementale, professionnelle et alimentaire dans les dysthyroïdies de type hypothyroïdie.

Les études concernant les polluants de l'environnement ne présentent là encore qu'une très faible partie de la littérature à ce sujet. Ce travail fait donc état des connaissances actuelles.

Les objectifs de notre étude sont :

- Une synthèse bibliographique sur les perturbateurs endocriniens, plus particulièrement les perturbateurs thyroïdiens et leur présence dans l'environnement ;

INTRODUCTION GENERALE

- La mise en évidence de l'existence de lien entre la survenue des hypothyroïdies et l'exposition à certaines substances chimiques retrouvées dans l'environnement immédiat d'une population de 120 sujets dans la willaya de Tizi-Ouzou ;
- Evaluation du niveau de risque de l'exposition à ces facteurs.

Dans la première partie nous présenterons un rappel sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur la glande thyroïde et ses fonctions. Un autre chapitre sera consacré aux perturbateurs endocriniens d'une manière générale et aux perturbateurs thyroïdiens en particulier ainsi que les facteurs pouvant déclencher les pathologies thyroïdiennes.

La deuxième partie sera consacrée à une enquête épidémiologique visant à déterminer les facteurs environnementaux, professionnels et alimentaires (contamination par des substances chimiques dites perturbatrices de la fonction thyroïdienne) dont le contact avec l'être humain est lié à un risque accru d'apparition d'hypothyroïdie.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : RAPPEL

PHYSIOLOGIQUE

Introduction :

Le système endocrinien est constitué de glandes endocrines qui secrètent des hormones dans la circulation sanguine ou lymphatique dans le but de réguler de nombreux processus biologiques. Différentes voies de signalisation, ou axes, composent le système endocrinien. Ces axes, composés d'organes et d'hormones aux fonctions diverses, ont des actions interdépendantes. Ces actions permettent d'assurer la survenue d'évènements essentiels au développement des organismes, tout comme au maintien de l'homéostasie dans les organismes adultes. [1]

I.1 Rappel sur l'axe Hypothalamo-Hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est un ensemble constitué par l'hypothalamus, la tige pituitaire et l'hypophyse.

I.1.1 L'hypothalamus

L'hypothalamus est une structure nerveuse sous corticale, considéré comme le centre de coordination du système endocriniens grâce à ces cellules neurosecrétices. Ces cellules forment un réseau nerveux qui transmet les impulsions électriques libérant leurs molécules informatives dans le sang.

L'hypothalamus produit deux hormones (ADH, ocytocine) qui seront stockées dans l'hypophyse puis libérées dans le sang à la demande.

Il produit aussi des releasing factors, donc des facteurs stimulants qui agissent sur l'hypophyse, laquelle stimule d'autres glandes de l'organisme comme la thyroïde, la glande surrénale et les ovaires :

- Le CRF qui contrôle la fabrication d'ACTH qui va stimuler la glande surrénale ;
- Le TRH qui contrôle la fabrication de la TSH (thyroestimuline) qui stimule par la thyroïde ;
- Le GnRH qui contrôle la fabrication de FSH et de LH (aussi appelées les gonadotrophines) qui stimulent les ovaires ;
- Le GH-RIH qui contrôle la fabrication de la STH (hormone somatotrope) qui stimule le cartilage de conjugaison responsable de la croissance ;

- La dopamine, enfin qui est une hormone synthétisée par l'hypothalamus mais aussi par certaines zones du cerveau. Cette hormone sert de base à la fabrication de prolactine et de catécholamines par la glande surrénale ;
- L'hypothalamus participe aussi au système nerveux végétatif. La faim, la soif, la température sont directement sous le contrôle de l'hypothalamus. C'est donc une sorte d'horloge interne, de régulation inconsciente de toute notre vie. [2]

I.1.2 L'hypophyse

L'hypophyse est une glande de petite taille qui pèse environ 0.6 g chez l'Homme. Elle comprend 2 lobes qui constituent 2 glandes distinctes et différentes :

- Un lobe antérieur ou antéhypophyse ou adénohypophyse : qui est responsable de la fabrication de 5 hormones :

L'ACTH qui stimule la synthèse des glucocorticoïdes par la glande surrénale.

La TSH (thyroïdostimuline) qui stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3, T4) via la thyroïde.

Les gonadotrophines : La FSH qui stimule de la maturation des follicules chez la femelle et qui régule la spermatogenèse chez le mâle. La LH qui sert à la stimulation de la sécrétion d'œstrogènes et induit l'ovulation chez la femelle et stimule la sécrétion de testostérone chez le mâle

La STH (hormone somatotrope) qui stimule le cartilage de conjugaison responsable de la croissance....

La prolactine qui stimule la production du lait par la glande mammaire.

La TSH, ACTH, LH et FSH contrôlent la sécrétion des glandes endocrines périphériques. La GH influence directement le métabolisme des tissus cibles.

- Le lobe postérieur ou posthypophyse ou neurohypophyse est plutôt un lieu de stockage pour les deux hormones fabriquées par l'hypothalamus. [1-2]

I.1.3 La régulation de la thyroïde par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones fascinantes qui orchestrent de nombreux processus depuis 450 millions d'années. Elles sont produites par une glande endocrine appelée « thyroïde ».

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée

Thyroid Stimulating Hormone ou TSH, secrétée par l'antéhypophyse qui se lie à des récepteurs de la TSH situé sur la membrane plasmique du pôle basal des thyrocytes.

La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale. La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse.

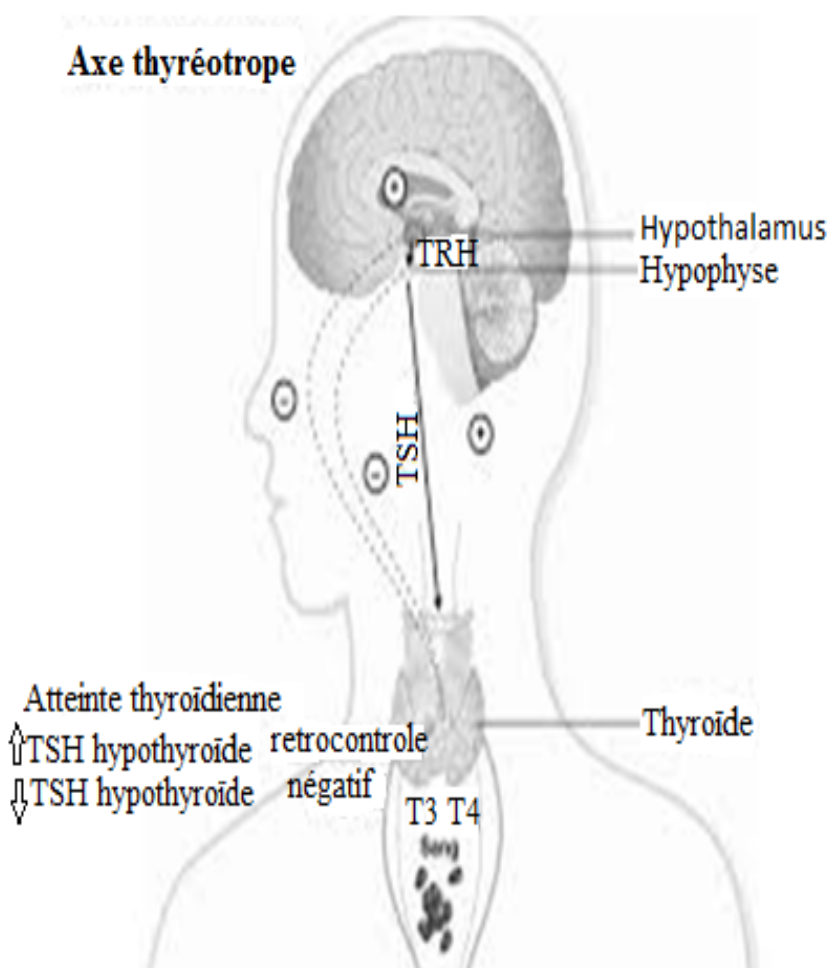


Figure 1 : Représentation schématique de la régulation des hormones thyroïdiennes. (Gaborit 2014)

I.2 La thyroïde

I.2.1 Physiologie de la glande thyroïdienne

I.2.1.1 Anatomie et structure de la glande thyroïde

Présente chez tous les vertébrés, la thyroïde est une glande endocrine située sur la face antérieure du cou, attachée à la partie inférieure du larynx et à la partie supérieure de la trachée. Elle pèse à peine 20 grammes et composée de deux lobes séparés par un isthme.

Le follicule est l'unité fonctionnelle de production des hormones thyroïdiennes. Il est constitué d'une assise de cellules folliculaires déterminant une formation sphérique contenant le colloïde. Le pôle apical des thymocytes ou cellules folliculaires est en contact avec le colloïde tandis que le pôle basolatéral est en rapport avec le capillaire. [3]

I.2.1.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :

➤ **Captation de l'iode**

La cellule folliculaire capte les ions iodures par l'intermédiaire du NIS (le symporteur sodium iodure) selon un mécanisme actif saturable généré par la pompe Na^+/K^+ ATPase.

➤ **Transport transmembranaire de l'iodure au pôle apical et organisation d'iodure**

Ces ions sont transportés vers le colloïde par la pendrine et l'AIT (apical iodine transporter). Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline (Tg) grâce à un catalyseur appelé TPO (thyroperoxydase) qui est l'enzyme clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et sous l'effet de H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène). Cette oxydation aboutit à la formation de monoiodothyrosine (MIT) et diiodothyrosine (DIT)

➤ **Couplage**

Le couplage oxydatif de DIT et de MIT est à l'origine de la T3 (3,5,3' tri-iodothyronine) tandis que le couplage de deux DIT est à l'origine de la T4 (tétra-iodo-thyronine ou thyroxine).

➤ **Stockage**

L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT est stocké dans le colloïde.

➤ **Sécrétion**

Après stimulation par la TSH, les HT sont secrétées dans le plasma et on note que l'iode est récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale.

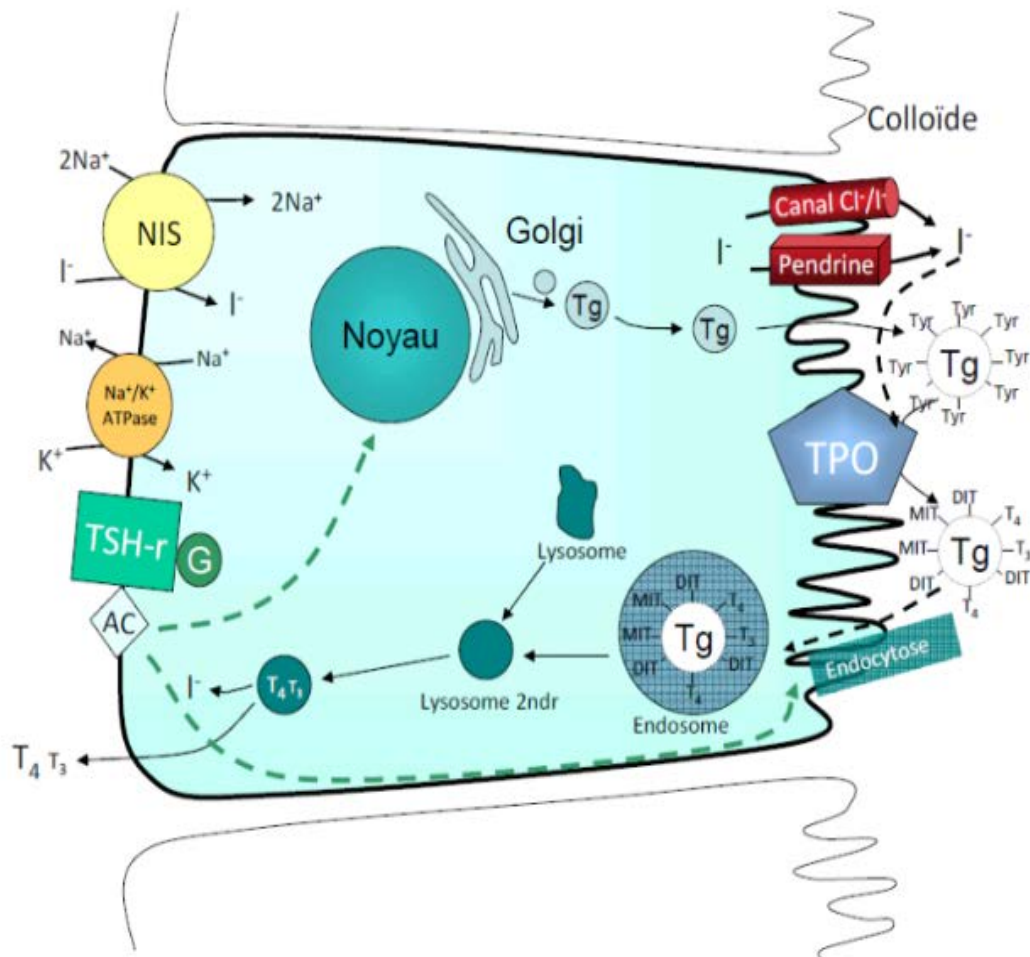


Figure 2 : Représentation schématique de la synthèse des hormones thyroïdiennes. (C.Dallot, Perturbation de la fonction thyroïdienne : mise en place d'une stratégie de criblage des produits chimiques2016)

L'iode est un oligoélément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est apporté par l'alimentation sous forme d'iodure, I^- ou d'iodate IO_3^- qui sont absorbés par le tube digestif. On trouve dans le plasma des concentrations de 2 à 4 microgrammes d'iode minéral par litre. Mais la concentration totale d'iode dans le plasma, représentée pour l'essentiel par l'iode des hormones thyroïdiennes, surtout la thyroxine, est de 40 à 80 microgrammes par litre.

Un apport d'iode en quantité suffisante dans l'alimentation est nécessaire pour éviter les hypothyroïdies chez l'adulte et surtout chez l'enfant. Pour un adulte, un apport quotidien de 100 à 150 microgrammes est conseillé.

Lorsque l'élimination urinaire d'iode est inférieure à 50 microgrammes par gramme de créatinine, il y a risque de déficience et lorsqu'elle est inférieure à 25 microgrammes la déficience peut être considérée comme certaine. La surcharge en iode : peut être due à des médicaments (la cordarone) et aux produits de contraste radiologique. [1]

I.2.1.3 Transport des hormones thyroïdiennes

Dans la circulation sanguine, les HT sont liées aux protéines plasmatiques vues leur caractère lipophile. Chez l'homme, la T4 est liée à 75 % à la TBG (Thyroxin binding globulin), à 15 % à la TTR (Transthyrétine) et à 10 % à l'albumine. La fraction libre des hormones thyroïdiennes représente moins de 0,5% de la concentration sérique totale, alors que seules les fractions libres de ces hormones qui représentent 0,02% de la T4 et 0,3% de la T3 traversent la membrane capillaire. [4]

I.2.1.4 Mode d'action et effet des hormones thyroïdiennes

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 (80%) grâce à la 5' désiodase périphérique. Il existe une 5 désiodase qui convertissent la T4 en rT3 (T3 reverse) qui est une forme inactive.

Les hormones thyroïdiennes possèdent deux types de récepteurs :

- Des récepteurs intranucléaires : la liaison des HT à ces récepteurs déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques. Il peut s'agir d'enzymes qui favorisent l'activité métabolique, de protéines structurales ou bien de protéines qui seront libérées par la cellule cible.
- Des récepteurs extranucléaires : couplés à la protéine G. A ce niveau les HT ont un effet rapide et facilitateur du métabolisme cellulaire, les principaux effets sont résumés dans le tableau suivant (tableau 1):

Tableau 1 : Principaux effets des hormones thyroïdiennes.

Processus ou système touché	Effets
Métabolisme basal / thermogénèse	Stimulent la consommation d'oxygène et accélèrent le métabolisme basal ; augmentent la production de la chaleur; facilitent les effets du système nerveux sympathique.
Métabolisme glucidique, lipidique et protéique	A forte dose les HT sont hyperglycémiantes Stimulent le métabolisme lipidique ; augmentent la synthèse protéique mais ont aussi un effet catabolisant.
Système cardiovasculaire	Effet chronotrope positif et inotrope positif.
Système nerveux	Maintiennent la mémoire, l'éveil et une humeur normale Favorise le développement du SN chez le fœtus.
Système osseux	Assurent une croissance et une maturité normale du squelette.
Système génital	Le maintien d'une libido normale. Chez la femme : maintien d'un cycle normale et stimulation de la lactation.
Système digestif	Augmentent la sécrétion de suc digestif et la motilité
Système respiratoire	Maturation fœtale normale.

I.2.1.5 Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La dégradation de la T3 se fait par désiodation en diiodo-thyronine inactive. Les HT restantes sont catabolisés par des mécanismes hépatiques de glucuronoconjugaison et sulfatation.

La T3 et la T4 sont également métabolisées en TRIAC (triodo-acetic-acid) et TETRAC (tetraiodo-acetic-acid) qui conservent une activité thyromimétique et qui sont éliminés par voie rénale. [1]

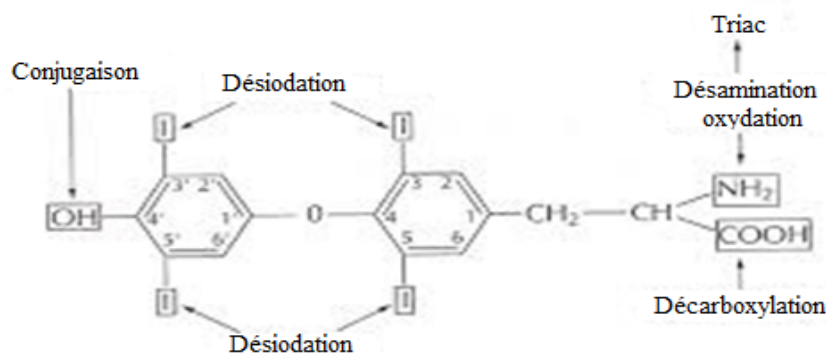


Figure 3 : Catabolisme des hormones thyroïdiennes.

I.2.2 Exploration de la fonction thyroïdienne

Il existe plusieurs moyens pour évaluer le fonctionnement thyroïdien dont l'examen clinique, l'évaluation biologique et l'exploration radiographique pour assurer efficacement le diagnostic et la surveillance des affections thyroïdiennes.

I.2.2.1 L'évaluation biologique

- Le dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes

Le test le plus communément utilisé pour l'évaluation initiale est le dosage de la TSH sérique. Si les valeurs de TSH sont perturbées, ce dernier sera complété par le dosage de la T4 et/ou la T3 pour évaluer l'ampleur du dysfonctionnement thyroïdien. Le dosage de la T3 libre est plus sensible et spécifique que celui de la T4 libre mais il est plus difficile à réaliser, les concentrations étant faibles. Il est de ce fait moins couramment utilisé. [5]

Le taux de TSH se situe selon l'OMS entre environ 0,2 et 4 mUI / l. Une valeur élevée traduit une hypothyroïdie, alors qu'une valeur anormalement basse suffit généralement à diagnostiquer une hyperthyroïdie. Il existe certaines variables physiologiques tel que l'âge, le sexe et la grossesse mais aussi des facteurs iatrogènes tel que la prise des corticoïdes et des β -bloquants. [6-7]

- La détermination des anticorps antithyroïdiens

Le dosage des anticorps dirigés contre la glande thyroïdienne permet le diagnostic des maladies d'origine auto-immune (AITD) qui provoquent des modifications dans la fonction de cette glande en stimulant ou bloquant les récepteurs de la membrane cellulaire. Il existe trois principaux auto-antigènes thyroïdiens impliqués dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes : la thyroperoxydase (TPO), la thyroglobuline (Tg) et le récepteur de la TSH. -Les anticorps anti-TPO (TPOAb) : ont été impliqués dans les processus de destruction tissulaire associés à l'hypothyroïdie observée dans la thyroïdite de Hashimoto et les thyroïdites atrophiques. [8]

-Les anticorps anti-thyroglobuline (TgAB) : le dosage des TgAb peut être utile pour détecter les AITD chez les patients avec un goitre nodulaire et pour le suivi d'une thérapie à base d'iode pour goitre endémique dans les régions carencées en iode dont l'Algérie et lors des cancers différencier. [5]

-Les anticorps anti-récepteurs de la TSH : Anticorps retrouvés plus ou moins fréquemment dans les pathologies thyroïdiennes auto-immunes. Présents à des taux élevés dans 80% des

maladies de Basedow. Ils ont un intérêt pronostique après traitement. Leur dosage chez la mère au 3ème trimestre de la grossesse permet de détecter des dysthyroïdies néo-natales associé au dosage de la thyroglobuline. [5-8]

Dans de rares situations, ils ont une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande.

➤ Les marqueurs tumoraux de cancer de la thyroïde

-La calcitonine : hormone hypocalcémiant et hypophosphorémiant synthétisé par les cellules para folliculaire, c'est le marqueur le plus sensible du cancer médullaire mais peu spécifique ; Les principaux facteurs pouvant influencer un taux de calcitonine sérique sont l'insuffisance rénale chronique, l'hypergastrinémie, l'existence d'une autre tumeur endocrine et le tabac. [5]

-La thyroglobuline : C'est une glycoprotéine produite par des cellules folliculaires thyroïdiennes normales ou néoplasiques. Elle ne doit pas être détectée chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale. Sa présence dans le sérum signifie une persistance, récurrence de la néoplasie ou l'existence d'une métastase infra radiologique. En conséquence son dosage n'a aucune utilité dans l'exploration d'un nodule thyroïdien. [4]

➤ Le dosage de l'iode

Une carence en iode amène à une hypothyroïdie avec goitre diffus or qu'une déficience en iode légère chez des femmes enceintes est associée à une augmentation du risque de fausses couches et de mortalité périnatale. L'iodurie est effectuée sur des urines de 24h associée à une créatininurie ou une iodémie qui mesure l'iode sérique total. [5-4]

I.2.2.2 L'évaluation radiologique

Permet d'identifier la cause de la maladie, orienter le traitement et d'évaluer son retentissement sur l'organisme.

➤ L'échographie

Étudie la forme de la thyroïde et détecte les anomalies de structure.

➤ La scintigraphie thyroïdienne

Permet de mesurer la fixation de l'iode par la thyroïde. Dans le cas d'un nodule, l'iode s'accumule en un point localisé. Dans le cas de la maladie de Basedow, l'hyperfixation de l'iode est visible dans toute la thyroïde. [8]

I.2.3 Physiopathologie de la thyroïde (dysthyroïdies)

La thyroïde peut être affectée par de nombreuses maladies. Il peut s'agir :

- d'un trouble du fonctionnement ou de la synthèse des hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie (thyrotoxicose), hypothyroïdie (déficit en hormones thyroïdiennes) ;
- d'une anomalie morphologique (goitre, nodule) ;
- d'une maladie infectieuse (thyroïdite...) ;
- d'un cancer ;
- d'une maladie auto-immune (maladie de Hashimoto pour l'hypothyroïdie, maladie de Basedow pour l'hyperthyroïdie).

Selon leur cause et la rapidité de prise en charge, ces maladies sont d'importance et d'évolution variables.

I.2.3.1 Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes T3 et T4 ; peut-être périphérique (TSH élevée), due à une anomalie de fonctionnement de la glande thyroïde : insuffisance thyroïdienne, ou plus rarement centrale (TSH normale ou basse) due à un défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'hypothalamus ou l'hypophyse : insuffisance thyroïdienne.

Le grand nombre de mécanismes liés à la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde explique la diversité des étiologies mais surtout des symptômes de l'hypothyroïdie.

➤ Etiologies

Les principales étiologies peuvent être auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto essentiellement), iatrogènes (médicamenteuse, chirurgicale, radiothérapie cervicale ou iode radioactif), carencielles (déficit iodé) et les autres thyroïdites (thyroïdite subaiguë de De Quervain notamment). Par ailleurs, la principale cause d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est la présence d'un adénome hypophysaire. [9]

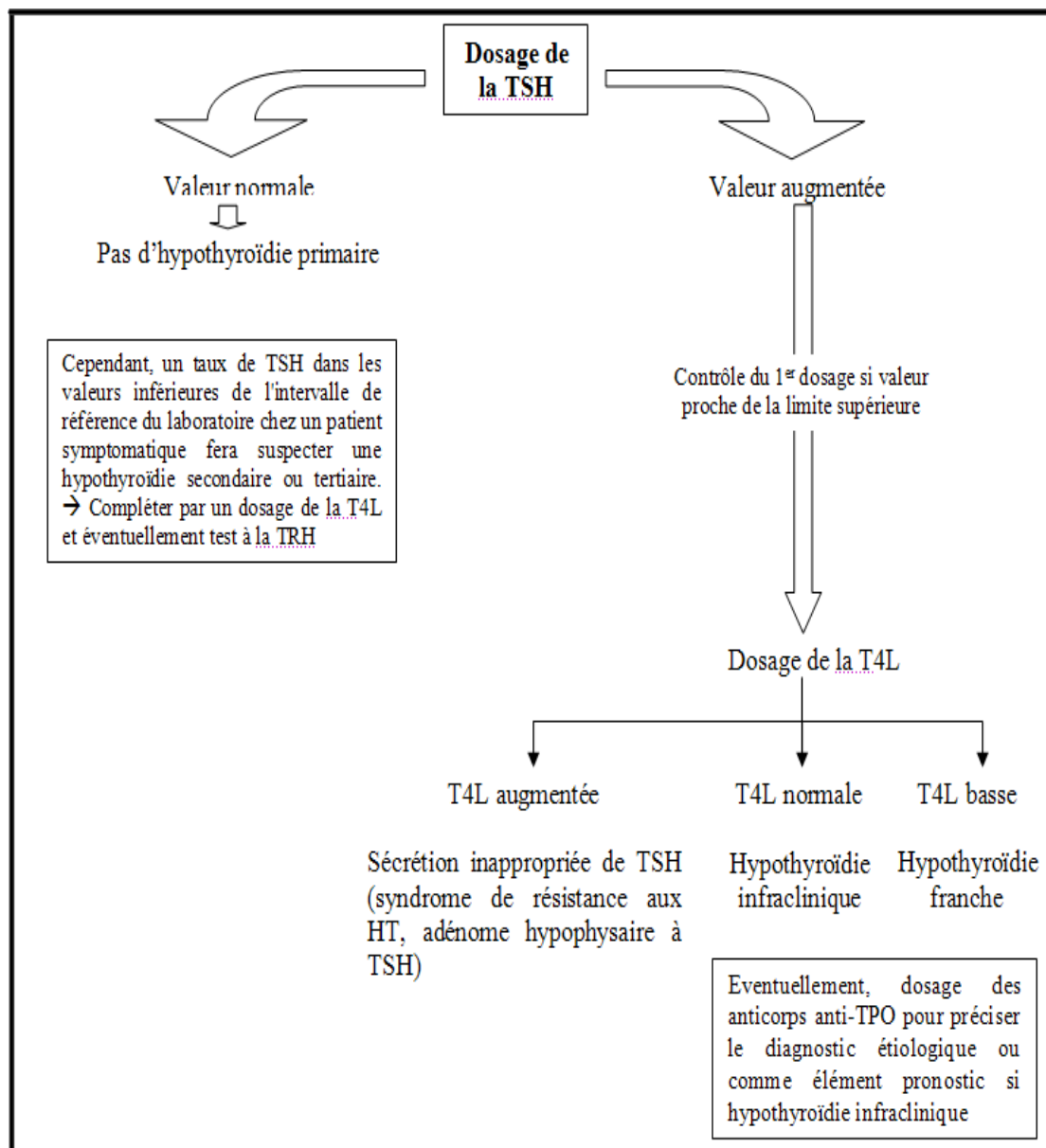


Figure4 : Stratégie d'utilisation des examens biologiques pour le diagnostic d'une hypothyroïdie. (Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte.

Recommandations ANAES 1998)

- **Formes cliniques** : représentées dans le tableau suivant (tableau 2)

Tableau 2 : Les formes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie.

Signes cliniques	Plus fréquents	troubles cutanéophanériens	peau sèche, teint cireux, cheveux secs et cassants, diminution de la sudation, alopecie et dépilation diffuse
		Myxoedème cutanéomuqueux	aspect infiltré des membres et du visage, voix rauque, macroglossie avec ronflements, hypoacusie et syndrome du canal carpien
		Des signes d'hypometabolisme	asthénie, somnolence, constipation, prise de poids, hypothermie, frilosité, bradycardie
		atteinte neuromusculaire	myalgies, crampes, plus rarement tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux
		retentissements endocriniens	troubles des règles, de la libido et possible hyperprolactinémie)
	Moins fréquents (complications)	formes cardiovasculaires	(insuffisance cardiaque, troubles de conduction, infiltration du péricarde et coronaropathie
		Formes neuromusculaires	état dépressif, syndrome confusionnel surtout chez le sujet âgé, myopathie proximale, apnées du sommeil
		Le coma myxoédémateux	coma aréflexique avec bradycardie, hypotension artérielle voire choc, bradypnée, hypothermie sévère
	Les signes biologiques	anémie, troubles de la coagulation, dyslipidémies, augmentation des CPK, des ASAT, de la LDH et hyponatrémie de dilution.	

Cependant, il est possible qu'une hypothyroïdie ne se traduise que par des anomalies biologiques, sans signe clinique évident. On parle alors d'hypothyroïdie infra-clinique ou fruste ou asymptomatique (la TSH est augmentée, la T4 normale). A l'inverse, lorsque les signes d'hypothyroïdie sont francs, accompagné des anomalies biologiques correspondantes, on parle d'hypothyroïdie clinique ou patente ou avérée (la TSH est augmentée, la T4 basse). [9]

I.2.3.2 Hyperthyroïdie

Elle est liée à une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes (T3, T4) se traduisant cliniquement par la thyrotoxicose (accélération du métabolisme), ainsi qu'une augmentation de la consommation en O₂ expliquant la symptomatologie cardiaque.

➤ **Etiologies**

Les principales étiologies d'hyperthyroïdie sont la maladie de Basedow, le goitre multinodulaire toxique, l'adénome toxique, les causes iatrogènes (surcharge iodée, médicamenteux), les hyperthyroïdies gravidiques et les thyroïdites (la thyroïdite de De Quervain (virale), la thyroïdite subaiguë lymphocytaire (auto-immune) et celle du post-partum qui peuvent - évoluer vers une hypothyroïdie avec anticorps anti peroxydases ou anti-TPO positifs).

- La maladie d'Hashimoto peut se révéler également par une hyperthyroïdie transitoire

➤ **Formes cliniques** : représentées dans le tableau suivant (tableau 3)

Tableau 3 : Les formes cliniques et biologiques de l'hyperthyroïdie.

Signes cliniques	Les plus fréquents	cardio-vasculaires	tachycardie, palpitations, troubles du rythme dont la fibrillation auriculaire, augmentation de la pression artérielle systolique
		signes d'hypermétabolisme	un amaigrissement paradoxal avec un appétit conservé, une asthénie physique, une insomnie, des tremblements, une accélération du transit intestinal, une amyotrophie, une thermophobie, une hypersudation et une polydipsie
	Les complications	cardiaques	troubles du rythme, insuffisance cardiaque, aggravation d'une insuffisance coronaire
		crise aiguë thyrotoxique	exacerbation des symptômes avec fièvre, déshydratation, troubles du rythme cardiaque
Signes biologiques	leuco-neutropénie, élévation des enzymes hépatiques, diminution des troubles du métabolisme des lipides, hypercalcémie et hyperglycémie.		

- l'hyperthyroïdie clinique correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées) ;

- l'hyperthyroïdie infra clinique (ou hyperthyroïdie fruste) avec une symptomatologie discrète ou absente et des anomalies biologiques (TSH basse, T4 et/ou T3 normales ou à la limite supérieure de la normale). [11-12]

I.2.3.3 Goitre simple et nodulaire

- **Goitre** Un goitre simple ou diffus se définit comme une hypertrophie thyroïdienne ; il est un symptôme, en aucun cas une maladie définie. [13]

Un goitre se développe lorsque les cellules thyroïdiennes se multiplient. Au départ, il s'agit d'une hypertrophie diffuse et homogène, avec un parenchyme souple. A ce stade, il est partiellement ou totalement réversible, et le sujet reste euthyroïdien, c'est-à-dire avec un fonctionnement normal de la thyroïde, donc une concentration de TSH dans les normes. On dit qu'il y a un goitre lorsque la surface de chacun des lobes est plus importante que celle de la dernière phalange du pouce du patient. [14-15]

Il existe une classification du goitre établie par l'OMS (**voir annexe I**)

➤ **Nodule thyroïdien**

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

Les nodules chauds représentent 10% des nodules [16]. Ils fixent mieux l'iode que le parenchyme proche. Les nodules froids ne secrètent pas d'HT, ils fixent moins d'iode que le parenchyme thyroïdien, voire ne le fixent pas. Ils représentent la majorité des nodules, avec un risque de malignité de 10%. [14-15]

I.2.3.4 Les tumeurs

Selon la classification établie en 2017 par OMS (**voir annexe II**).

I.2.3.4.1 Adénome folliculaire

Il s'agit d'une tumeur thyroïdienne bénigne s'exprimant par une faible capacité de capter l'iode lors d'une scintigraphie (nodule « froid ») pouvant évoluer vers la malignité dans presque 5% des cas. Plus rarement, la lésion s'exprime comme adénome toxique, avide d'iode, hyper sécrétant (nodule « chaud ») et systématiquement bénin. [18]

I.2.3.4.2 Les carcinomes

- Cancers différenciés (papillaires, vésiculaires et peu différenciés) localement avancés ou métastatiques et réfractaires à l'iode 131 ;
- Tous les cancers anaplasiques ;
- Les cancers médullaires localement avancés ou métastatiques et non accessibles aux traitements standard. [19]

I.2.3.5 Thyroïdites

Le terme thyroïdite implique la présence d'un processus inflammatoire envahissant le tissu thyroïdien avec un degré variable de destruction folliculaire. On distingue quatre variétés de thyroïdites. [13-16-18-20]

I.2.3.5.1 Thyroïdite subaiguë de De Quervain

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

I.2.3.5.2 Thyroïdite lymphocytaire d'Hashimoto

C'est une maladie auto-immune. Elle est définie par la présence d'un goitre du a un infiltrat lymphoplasmocytaire. Elle est plus fréquente chez la femme, surtout entre 30 et 60 ans. Son diagnostic repose sur l'association d'un goitre et de taux élevés d'anticorps.

I.2.3.5.3 Thyroïdite silencieuse

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

- une hyperthyroïdie transitoire ;
- Un goitre ferme mais non douloureux ;
- Un syndrome inflammatoire biologique constant mais modéré ;
- Les anticorps antithyroïdiens sont absents ;
- Une incapacité de la thyroïde à capter l'iode. [20]

I.2.3.5.4 Thyroïdite chronique ligneuse de Riedel

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

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

INTRODUCTION

L'hypothèse des perturbateurs endocriniens est née d'observations faites depuis plusieurs années dans l'environnement : anomalie de la reproduction chez les poissons ou les mollusques ou modifications de la reproductibilité des écosystèmes. Ces observations ont soulevé le problème des effets à long terme pouvant perturber les régulations endocrines. [21]

La compréhension exacte du rôle joué par les perturbateurs endocriniens, leurs modalités d'action, ainsi que la part attribuable de leurs effets dans l'accroissement de ces pathologies et de différentes pathologies de nature très variée (ex. malformations, cancers, maladies métaboliques, troubles du comportement) reste discutée et fait l'objet de débats scientifiques et sociétaux.[22]

Historique : Le concept de perturbation endocrinienne est récent. Le terme « endocrine disruption » est apparu pour la première fois en 1991, lors du colloque réuni à l'initiative de Theo Colborn, le Wingspread Consensus Statement (vingt et un scientifiques de quinze disciplines différentes : toxicologie, endocrinologie, biologie, immunologie, etc) (Colborn, 1991). Des scientifiques américains attiraient l'attention sur le fait qu'un grand nombre de substances chimiques naturelles ou produites par l'homme et disséminées dans l'environnement possèdent la capacité de perturber le système endocrinien de nombreuses espèces animales, y compris l'espèce humaine. Que savions-nous alors à ce sujet ?

II.1 LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

II.1.1 Définition d'un perturbateur endocrinien

Un perturbateur endocrinien est selon l'Organisation Mondiale de la Santé 2002« une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations ». Il existe de très nombreux composés chimiques qui ont été associés à une action de perturbation endocrinienne.

Les perturbateurs endocriniens sont un groupe très diversifié de substances chimiques qui agissent sur différents niveaux de notre organisme, on considère aujourd'hui que c'est l'ensemble du système hormonal qui peut faire l'objet d'une perturbation. Selon The Endocrine Society Of USA, les preuves de résultats préoccupants en matière de reproduction (infertilité, cancer, malformations) venant de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sont fortes, auxquelles il faut ajouter un nombre croissant d'effets, comme des effets thyroïdiens,

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

neuroendocriniens et métaboliques (rôle dans l'obésité, action sur le métabolisme, l'insuline et l'homéostasie du glucose. [23]

L'exposition humaine provient des PE présents dans les produits domestiques (alkylphénols, bisphénol A, phthalates, ...), les cosmétiques (résorcinol.), les produits phyto-sanitaires, les médicaments (amiodarone, méthimazole, phénytoïne, les produits de contraste...); mais aussi des substances naturelles comme les phytohormones présentes par exemple dans le soja (génistéine...) ou des hormones naturelles (oestrogènes) de plus en plus présentes dans l'eau.

II.1.2 Le changement de paradigme des PE

Le mode d'action des Perturbateurs Endocriniens (PE) ne s'inscrit pas dans le paradigme classique de la toxicologie formulé par Paracelse « C'est la dose qui fait le poison » en raison des spécificités suivantes.

II.1.2.1 Age d'exposition

De très faibles doses de toxiques suffisent à altérer le développement embryonnaire. D'autre part, les PE ont la capacité de passer la barrière foeto-placentaire et de perturber le développement du fœtus, particulièrement vulnérable car sensible aux conditions environnementales. [24]

II.1.2.2 Temps écoulé entre l'exposition et ses effets

L'exposition aux PE à des stades très sensibles du développement peut entraîner de profonds changements physiologiques et fonctionnels qui peuvent ne pas émerger sur le plan clinique avant un âge avancé. L'exposition elle-même peut cesser, mais l'impact sur le développement et les effets indésirables subséquents sont déjà en progression.

II.1.2.3 Interactions entre les substances chimiques (effet cocktail)

La plupart des connaissances actuelles sur l'action des PE sont dérivées d'ensembles de données qui utilisent l'exposition à une seule molécule, avec peu d'études tenant compte de la situation plus réaliste où les humains sont simultanément et chroniquement exposés à de faibles doses de plusieurs substances. En effet, un nombre croissant d'études indiquent que les approches d'évaluation des risques humains basées sur l'exposition à une seule molécule sous-estiment le risque d'effets indésirables des produits chimiques. [25]

Des travaux sur le récepteur nucléaire pregnane X receptor (PXR) ont permis de mettre en évidence un des mécanismes possibles pour l'action synergique des xénobiotiques. [11]

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Une étude publiée en 2015 a montré que l'exposition à des molécules de faible activité simultanément peut activer le récepteur nucléaire de façon synergique. [26]

L'étude consiste en un criblage croisé de 40 substances, testant l'activité transcriptionnelle du récepteur PXR qui révèle une action plus qu'additive avec le couple (EE2/TNC).

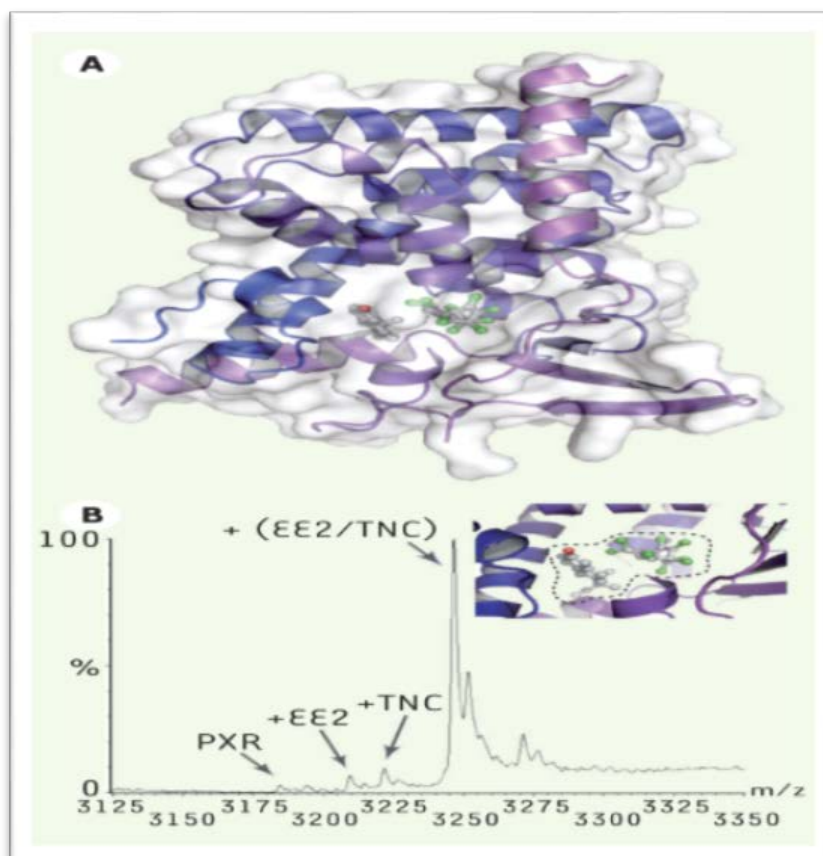


Figure 5: Stimulation du récepteur PXR par EE2 et/ou TNC. (Bourguet W, 2015)

L'EE2 et le TNC se stabilisent mutuellement dans la poche de liaison du PXR. A. Structure entière du domaine de liaison du ligand du récepteur PXR (pregnane X receptor) en complexe avec l'EE2 (éthinyloestradiol) et le TNC (trans-nonachlore). B. Spectre de masse en conditions natives du complexe ternaire PXR/EE2-TNC et zoom sur la poche de liaison de PXR où se lient les deux molécules formant un ligand supramoléculaire (encerclé de pointillés noirs). Le spectre montre une affinité du mélange pour PXR bien supérieure à celles des molécules isolées. Ce spectre représente l'abondance relative des différents complexes (%) en fonction de leur rapport masse/charge (m/z).

EE2 ou l'éthinylestradiol est l'œstrogène de synthèse le plus répandu au monde alors que le TNC ou trans-nonachlore est un composant du chlordane, un pesticide organochloré persistant connu pour faire partie de la douzaine de polluants majeurs (POPS), selon la Convention de

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Stockholm, et a été interdit dans l'Union européenne depuis 1981 et aux États-Unis en 1983.[27]

Une réponse biologique est observée à des doses auxquelles chaque molécule individuelle est inactive. L'EE2 et le TNC ont la capacité de se lier au récepteur PXR et de l'activer. Seuls, les ligands se lient seulement à forte concentration au récepteur des xénobiotiques PXR. En présence des deux ligands, un effet synergique est observé. Cette étude prouve le concept d'effet cocktail. [28]

II.1.2.4 Dynamique de réponse à la dose

On peut observer des effets à faible dose mais pas à dose élevée avec certains perturbateurs endocriniens. Cette constatation est en opposition avec la courbe dose-réponse habituelle familière aux toxicologues, qui montre des réponses continuellement croissantes avec l'augmentation de la dose. On parle des relations dose-réponse non monotones (non linéaires) où la relation dose-effet dessine une courbe en « U » ou en « U » inversé avec des effets à faibles doses plus forts qu'à dose moyenne.

Une recherche dans la littérature publiée en janvier 2012 a permis de recenser 51 études (20 études in vitro, 29 in vivo, et deux études épidémiologiques) décrivant un ou plusieurs profils (au total 170) de relations dose-réponse non monotones pour des hormones naturelles (17 β -estradiol majoritairement) et différentes substances synthétiques; en premier lieu le BPA et également des alkylphénols, des phytoestrogènes et des pesticides organochlorés.

49 profils de relations dose-réponse non monotones issus de 10 études in vivo chez la souris ou le rat, ont rapporté différents types d'effets du BPA, incluant des effets sur la réponse de la glande mammaire à la progestérone, sa sensibilité aux estrogènes, la tumérogenèse mammaire, la morphologie de l'utérus et sa richesse en récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, la fertilité et la fécondité, le comportement sexuel et l'expression de gènes de la lipogenèse. Les auteurs proposaient deux types d'explications mécanistiques : la pluralité des cibles moléculaires et le rétrocontrôle négatif. [29]

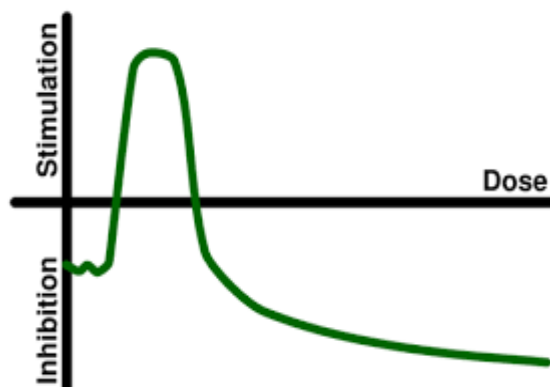


Figure 6 : Courbe en U inversé. (ANSES 2019)

II.1.2.5 Effets latents à long terme

L'Endocrine Society estime que « les effets des PE peuvent être transmis à posteriori aux futures générations à travers les modifications épigénétiques sur les cellules germinales ou à travers une exposition environnementale continue de la descendance ». [23]

II.1.3 Sources d'expositions aux perturbateurs endocriniens

II.1.3.1 Population général

La contamination de l'organisme humain peut avoir lieu par

-**La voie orale** : par l'ingestion d'aliments naturels contenant des perturbateurs endocriniens, ou des aliments contaminés par des pesticides ou par relargage de substances contenue dans des emballages (essentiellement les matières plastiques) ; aussi par la prise de certains médicaments (contraception orale, traitement hormone substitutif, les produits de contraste...). La contamination peut toucher aussi les eaux de sources.

-**Inhalation de l'air contaminé** : par des produits utilisés en cosmétologie (parfums, teintures des cheveux, vernis à ongle...) et des solvants contenus dans les détergents. La fumée de tabac est aussi considérée comme une source de contamination (Thiocyanates).

-**La voie cutanée** : par l'application des crèmes et produits contenant des perturbateurs endocriniens tels que le parabène, résorcinol ou l'utilisation de certains produits d'entretiens ménagers....

-l'utilisation des produits industriels tel que le plastique (phtalates, bisphénol A...). Ce qui rend l'exposition ubiquitaire d'où la difficulté de définir les populations exposées.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Beaucoup sont rémanents : ils persistent dans l'environnement de longues années et peuvent être transférés d'un compartiment de l'environnement à l'autre (sols, eau, air...) de longues années après qu'ils aient été produits.

II.1.3.2 Milieu professionnel

Les expositions professionnelles tout comme celle de la population générale, sont le plus souvent multiples, il s'agit souvent d'expositions à fortes doses.

En milieu professionnelle, les sources d'expositions aux PE sont nombreuses car il s'agit de produits très disparates (pesticides, solvants, métaux, médicaments.....). De nombreux secteurs sont concernés. Tant au niveau de la production que de l'utilisation (l'industrie pharmaceutique, l'agriculture...). [21]

II.1.4 Mode d'action des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens altèrent le fonctionnement du système endocrinien en interagissant avec la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones. Ces molécules se caractérisent donc par un effet toxique non pas direct, mais indirect, via les modifications physiologiques qu'elles engendrent ; elles provoquent soit :

- La modification de la production des hormones naturelles en interférant avec leurs mécanismes de synthèse, de transport, ou d'excrétion ;
- La même action de ces hormones en se substituant à elle, dans les mécanismes biologiques qu'elles contrôlent (effet hormono-mimétique, xénohormones) ;
- Ou par l'empêchement de l'action de ces hormones en se fixant sur les récepteurs avec lesquels elles interagissent habituellement.

La singularité des PE réside dans leur capacité de se lier, par analogie de structure, dans la poche de liaison au ligand au niveau du récepteur nucléaire et d'induire une réaction différente de celle obtenue par liaison des hormones endogènes. [30]

II.1.5 Principaux perturbateurs endocriniens documentés

La liste des perturbateurs endocriniens avérés ou présumés s'allonge tous les jours. Il est cependant aisé de constater que la plupart des composés chimiques incriminés sont des polluants déjà bien identifiés dans l'environnement, et ce depuis longtemps. [31] [32]

Il ne s'agit pas de « nouvelle » pollution, mais plutôt de l'identification de nouveaux effets néfastes sur la santé.

II.1.5.1 Origine naturelle (phyto-estrogènes)

Les PE, d'origine naturelle existent dans l'environnement depuis toujours. L'exposition est généralement alimentaire. De façon générale les phyto-estrogènes décrits dans la littérature présentent une similitude structurale plus ou moins grande avec l'estradiol. Ils appartiennent aux classes des isoflavonoïdes, des coumestanes, des flavonoïdes, des stilbènes, des lignanes ou entérolignanes, et l'ensemble de ces substances fait partie du vaste ensemble des polyphénols. Les différents effets de ces substances chez l'Homme ont été analysés : effets sur le nourrisson, effets sur la thyroïde, sur l'immunité, effets hormonaux (dont les effets sur les troubles liés à la ménopause), effets sur l'ostéoporose, sur le système nerveux central et les fonctions cérébrales et cognitives, sur les cancers, et enfin sur les maladies cardiovasculaires. [33]

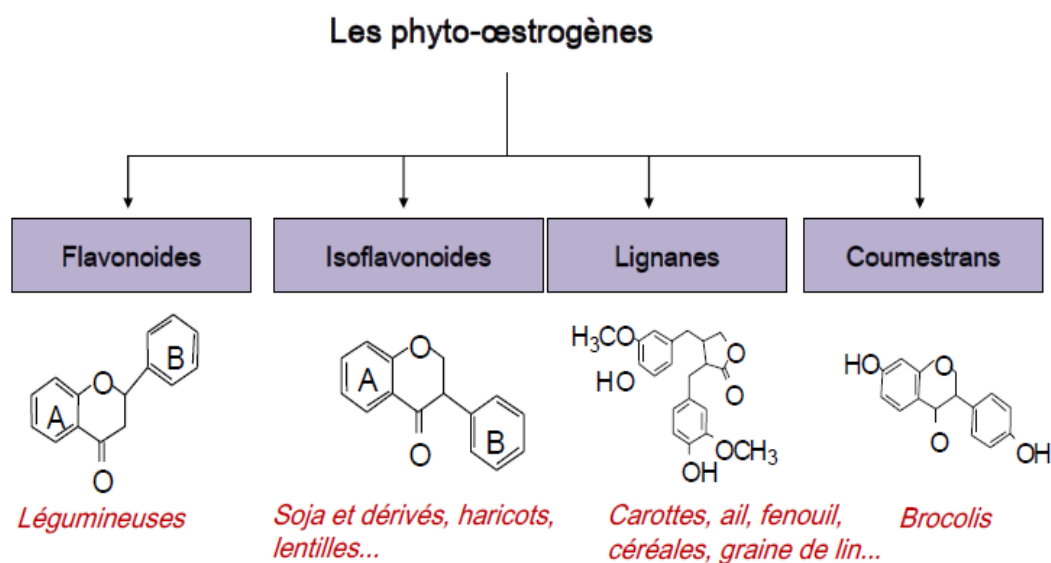


Figure 7: Classification des perturbateurs endocriniens d'origine naturelle. (Fonction thyroïdienne et perturbateurs endocriniens Michel Pugeat Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est Hospices Civils de Lyon et INSERM U1060 Institut CaRMEN)

II.1.5.2 Origine synthétique

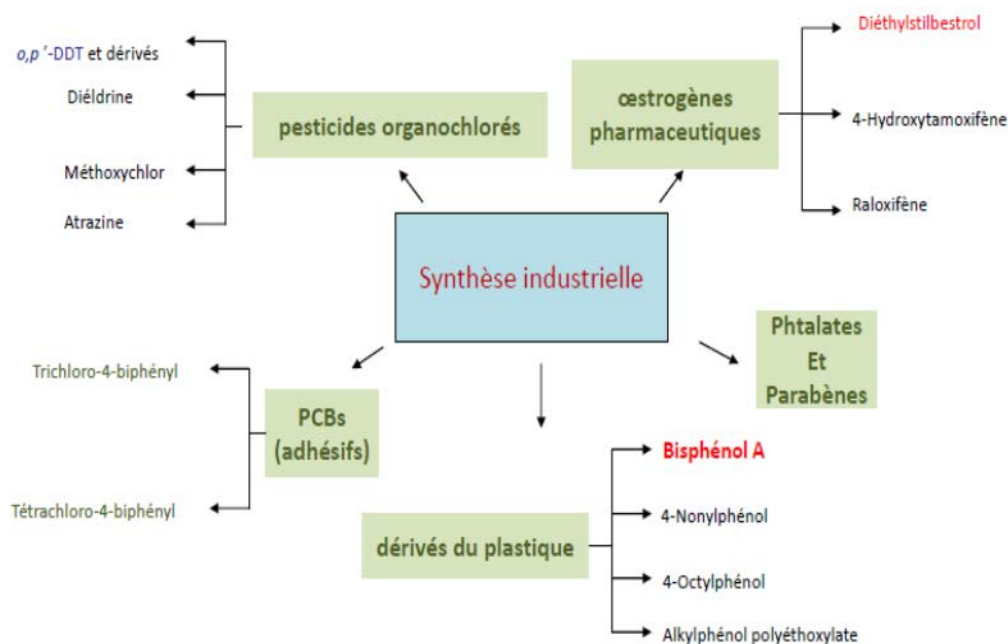


Figure 8: Classification des perturbateurs endocriniens d'origines synthétiques. (Fonction thyroïdienne et perturbateurs endocriniens Michel Pugeat Fédération d'Endocrinologie du Pôle Est Hospices Civils de Lyon et INSERM U1060 Institut CaRMEN)

II.1.5.2.1. Les pesticides

La contamination de l'environnement par les pesticides actuels est liée aux pratiques agricoles ainsi qu'aux nettoyages urbains et aux jardins particuliers. Les expositions professionnelle et environnementale mettent en évidence deux risques différents, le premier lié à un taux d'exposition élevé (agriculteurs), le second généralement associé à des expositions faibles et répétées dans le temps. Ce dernier concerne surtout la population générale et peut être à l'origine de manifestations à long terme notamment d'atteinte de la fonction de reproduction, de troubles neurologiques et de cancers. [34] [35]

La liste des pesticides agissant comme perturbateurs endocriniens reste non exhaustive et les effets perturbateurs de nombreuses substances chimiques restent encore en cours d'études ; nous citons ici quelques exemples connues :

a. Les pesticides organochlorés

Ce sont des produits aromatiques de synthèse possédant un ou plusieurs atomes de chlore. Sont parmi les plus anciens et les plus persistants des pesticides utilisés.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Difficilement biodégradables et fortement persistants dans l'environnement (polluants des sols et des milieux aquatiques). Certains, présentant une durée de vie particulièrement longue, se sont des molécules ubiquitaires retrouvés partout dans l'environnement

Tous actuellement interdits d'utilisation en Europe, et la majorité des ces composés sont classés comme polluants organiques persistants (POP).

Les diphénylsaromatiques, groupe d'organochlorés les plus anciens, comprennent le DDT, le DDD, le dicofol et le méthoxychlore.

Le DDT est probablement le plus connu des organochlorés, tant par rapport à son efficacité tant qu'insecticide dans le contrôle des vecteurs de la malaria ou de la fièvre jaune par exemple, qu'à cause de sa rémanence et de ses effets nocifs sur les espèces non cibles.

Son usage en agriculture a été interdit dans les années 1970 et 1980 dans la plupart des pays industrialisés à cause de sa toxicité et celles de ces produits de dégradation (DDE, DDD). L'agence américaine de la protection de l'environnement a classé le DDT et ses dérivés dans la classe B2 (cancérogènes probable). Le DDT est aussi considéré comme perturbateur endocrinien qui agit sur la reproduction et le bon fonctionnement de la glande thyroïdienne.

[36]

En 2013, Carmen Freire et al ont montré que ces molécules étaient toujours détectables dans les organismes de populations fortement exposées, comme les Brésiliens, chez lesquels elles altéraient les fonctions thyroïdiennes et cognitives. [37]

Les pesticides anciens tels que le DDT, dieldrine ou chlordane par exemple représentent, même s'ils ne sont plus utilisés, une source de pollution rémanente à cause des résiduels de stockage.

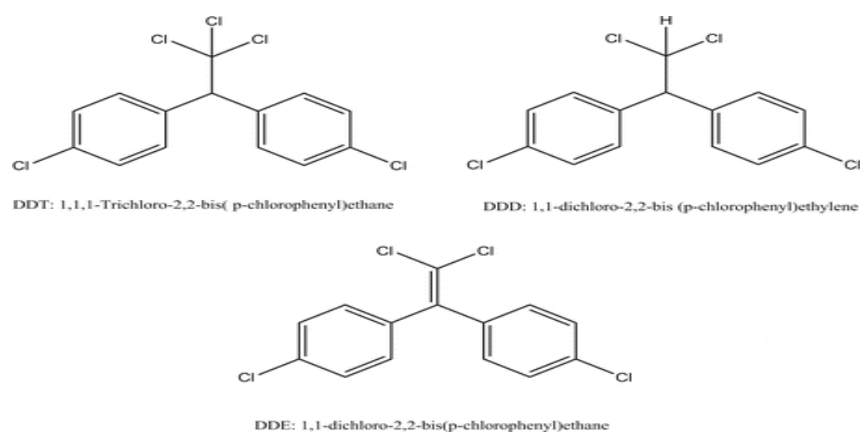


Figure 9: Les structures chimiques de DDT, DDD, DDE.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

b. Les herbicides de la famille des phénoxy (chloro-phénoxy, chlorophénols.....)

Il existe une préoccupation certaine en ce qui concerne le potentiel de perturbation endocrinienne du 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid qui n'a pas été évalué de façon spécifique chez les animaux de laboratoire. Même si certains tests ont été effectués et ont démontré que le 2,4-D n'avait pas d'activité œstrogénique in vitro, il induit de façon significative une production accrue d'estradiol par des cellules de Leydig de rat. [38]

Une autre étude réalisée in vitro rapporte que le 2,4-D n'a pas démontré d'activité androgénique seule mais il pourrait agir en synergie avec la 5-alpha-di hydro testostérone pour produire une telle activité. [39]

c. Organophosphorés : Chlorpyrifos

Le chlorpyrifos est un insecticide organophosphoré utilisé pour lutter contre les moustiques, les mouches dans les champs de maïs et autrefois contre les insectes domestiques.

Le principal effet toxique connu du chlorpyrifos est l'inhibition de l'acétylcholinestérase mais d'autres effets de perturbations endocriniennes ont été rapportés. Le chlorpyrifos provoque la perte de cellules du cerveau chez les jeunes rats et l'exposition prénatale au chlorpyrifos chez l'Homme a été corrélée à une réduction significative du QI chez les enfants et une modification de la structure cérébrale. [39]

II.1.5.2.2. Les retardateurs de flamme

Les retardateurs de flamme sont des mélanges de produits chimiques permettant de rendre de nombreux produits moins inflammables. Ils sont utilisés très couramment dans les objets du quotidien. En plus de réduire l'inflammabilité d'un élément, ces substances visent à freiner la propagation de l'incendie.

Il existe différents systèmes de retardateurs de flamme (**voir annexe III**)

a. Retardateurs de flamme bromés

Les effets toxiques de ces substances ne sont pas tous connus. Il semble qu'ils aient un effet sur le système endocrinien, notamment sur la thyroïde et les fonctions reproductrices.

Tétrabromobisphénol A (TBBPA) et les polybromodiphényl-éthers (PBDE) contiennent un ou plusieurs atomes de brome qui peuvent interférer avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Ils sont lipophiles et capables de s'accumuler dans les graisses, se retrouvant

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

ainsi le long de la chaîne alimentaire. Des traces de ces composés ont été retrouvées dans le sang et le lait maternel des humains.

Récemment, une étude a montré que l'exposition de femelles gestantes et allaitantes à des retardateurs de flamme bromés entraînait des effets sur la descendance, tels que des changements dans le métabolisme lipidique et des altérations du développement cérébral. [1]

Il existe également une toxicité des produits de dégradation de ces retardateurs de flamme, notamment via la formation de dioxines et de furanes. [40]

Des niveaux élevés de PBDE sont positivement corrélés aux niveaux de TSH, tandis que de faibles niveaux de PBDE sont associés avec des taux élevés de T3 ou T4 [41]. La diminution des taux de T4 est toutefois l'effet négatif le plus systématique dans les populations, en fonction de l'exposition aux PBDE. Une diminution des taux de TH circulants a également été observée dans des études expérimentales sur des rongeurs, des poissons et des oiseaux après exposition périnatale à du PBDE. [37]

b. Les substances per et polyfluoroalkyl (PFAS)

Ce sont des substances synthétiques fluorés utilisé particulièrement en milieu industriel comme revêtements antitaches et antiadhésifs, retardateurs de flamme, emballages alimentaires, tissus d'ameublement et tapis.

Ce sont des composés relativement persistants dans l'environnement et un temps de demi-vie d'élimination assez long chez l'être humain.

L'ingestion d'eau et d'aliments contaminée est une des sources de contamination de l'être humain aux PFAS, à cela s'ajoute une contamination directe suite à l'utilisation directe de produits contenant ce type de substance. Une exposition généralisée aux PFAS a entraîné leur détection omniprésente dans le sérum humain de la population générale américaine ;

c. PCB polychloro-biphenyl

Les PCB sont un groupe de produits chimiques très persistants dans l'environnement. Ces composés s'accumulent alors dans les graisses puis dans les chaînes alimentaires jusqu'à l'homme.

Jacobson et Jacobson (1996) ont montré que les concentrations sanguines en PCB étaient inversement corrélées avec les niveaux circulants de T4. Les enfants des femmes les plus

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

contaminées avaient des QI moins élevés à l'âge de 11 ans. Ces résultats ré-analysés récemment semblent être pertinents. [37]

Chez 238 salariés d'une entreprise de fabrication de polychlorobiphényles, une augmentation du volume de la thyroïde et des anticorps anti-péroxydase et anti-thyroglobuline est notée chez les femmes exposées comparées à 572 témoins, tandis que les taux de TSH et de thyroxine n'étaient comparables (étude transversale). Dans une autre étude transversale, chez trente-cinq salariés exposés aux PCBs, une fréquence accrue de thyroïdites auto-immunes a été notée par rapport à 89 témoins.

II.1.5.2.3. Les métaux lourds

a. Le plomb

Le plomb est utilisé principalement pour les batteries électriques de véhicules et des pièces d'automobile. Il sert encore dans la composition du carburant des avions et à la fabrication d'objets aussi divers que certains objets en PVC, des équipements électroniques....

Le plomb ne se dégrade pas : les rejets industriels, les poussières, déchets et objets qui se retrouvent dans l'environnement ou dans les dépotoirs constituent un réservoir de plomb qui est libéré lentement dans le sol, les sédiments et l'eau. Il s'accumule dans l'organisme où il est stocké en majorité dans les os. Les enfants l'absorbent et le retiennent en plus grande proportion que les adultes.

Il agit sur le système endocrinien et reproducteur, pouvant causer un retard de la maturation sexuelle, des troubles de fertilité, des fausses couches, une diminution de la qualité du sperme, des modifications des hormones thyroïdiennes. De plus, des études *in vitro* ont montré que le plomb avait des effets œstrogéniques sur des cellules du cancer du sein. [42]

b. Le mercure

Le mercure est rejeté dans l'environnement surtout par les centrales thermiques au charbon, mais aussi par les mines, les fonderies et diverses autres industries. Le mercure est persistant dans l'environnement ; il peut voyager sur de longues distances dans l'atmosphère et dans l'eau et s'accumuler dans les sols et les sédiments des lacs et rivières.

Il est connu depuis longtemps que le mercure est neurotoxique et génotoxique tant chez l'animal que chez l'homme

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Le mercure est aussi considéré comme un perturbateur endocrinien : le méthylmercure semble affecter certaines fonctions thyroïdiennes durant la grossesse. [43]

En dehors des données lors d'expositions aiguës, plusieurs études (trois sur six) chez des salariés (450 sujets) de l'industrie du chlore exposés au mercure inorganique retrouvent une corrélation entre taux de mercure et baisse du taux de testostérone totale sérique, mais pas d'effet sur la fertilité. [44]

II.1.5.2.4. Les matières plastiques

Des molécules constitutives des emballages peuvent migrer et être libérées dans le milieu environnant (eau, sol, aliments) et être une source de contamination de l'homme et de l'animal.

a. Les phtalates

Les phtalates sont des ester de l'acide phtalique avec une ou plusieurs fonctions alcool, ils sont des produits stables et très liposolubles ; ils sont largement utilisés dans les produits cosmétiques, les jouets, les emballages alimentaires et les produits pharmaceutiques. Les phtalates contenus dans les récipients en plastique migrent vers l'alimentation, en particulier en cas de chauffage.

Les phtalates sont des plastifiants, qui représentaient encore 70 % du marché en 2010. Ils étaient utilisés dans les jouets jusqu'en 2005 en Europe et dans les tubulures employées en médecine jusqu'en 2017. Ils sont toujours présents dans les poches de sang stockées.

Le DEHP (di (2-ethylhexyl) phtalate est diester aromatique de l'acide phtalique entre actuellement pour plus de 50% dans la composition des plastiques à usage médical, il est classé comme CMR de catégorie 2 toxique pour la reproduction.

Les phtalates affectent le métabolisme du foie et des lipides, et la majorité des études sur les perturbations hormonales ont révélé des effets anti androgéniques et anti-thyroïdiens. Des études épidémiologiques ont aussi montré un lien entre les taux de certains métabolites des phtalates chez la mère et des retards de neuro-développement chez les enfants. [37]

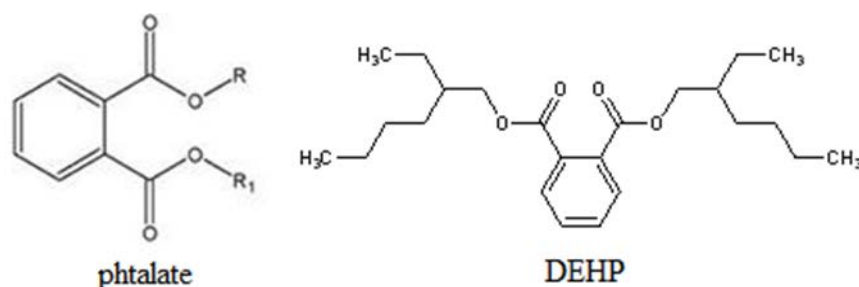


Figure 10: Les structures chimiques de phtalate et DEHP.

b. Bisphénol A (BPA)

Le bisphénol A est une substance chimique de synthèse de la famille des aromatiques, principalement utilisée dans la fabrication de plastiques polycarbonates et de résines époxy. Elle est présente dans les plastiques alimentaires (bombonnes d'eau, boîtes de conserves, canettes, biberons, etc.) ou non alimentaires (DVD, verres de lunettes, prises et interrupteurs électriques, papiers thermiques, etc.). La principale source d'exposition au BPA est son ingestion, du fait de sa migration de contenants en polycarbonate ou résines époxydes vers leurs contenus alimentaires. [45]

Selon la démarche de catégorisation des effets du BPA sur la santé humaine telle que présentée dans les rapports d'expertise de l'Anses (2011, 2013), les effets suivants ont été considérés avérés chez l'animal et utilisés pour l'évaluation des risques du BPA.

- Effets sur la glande mammaire ;
- Effets sur le système reproducteur féminin ;
- Effets sur le métabolisme et l'obésité ;
- Effets sur le cerveau et le comportement.

En France, le BPA ne peut plus être utilisé dans les biberons depuis 2010 et dans les contenants alimentaires depuis 2012. [46]

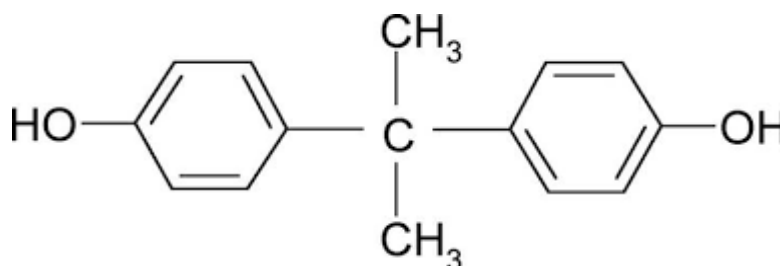


Figure 11: La structure chimique de bisphénol A.

II.1.5.2.5. Les solvants

a. Toluène

Une baisse de la testostérone sanguine et des gonadotrophines sériques est notée chez vingt salariés de la rotogravure exposés au toluène comparés à quarante-quatre témoins. [47]

b. Ethers de glycol

Dans quelques études, des effets sur la reproduction masculine (testiculaires principalement), le plus souvent réversibles pour des expositions faibles ou courtes, sont observés chez des peintres. Le méthyl et l'éthylglycol et leurs acétates ainsi que le di-éthylène-glycol-diméthyl-éther sont classés toxiques pour la reproduction catégorie 2. [48]

II.1.5.2.6. Les médicaments

On cite les substances à effet oestrogéniques tel que le distilbéne et œstradiol (contraceptifs oraux). Diverses anomalies ont été décrites chez des salariés du secteur de la production d'hormones stéroïdiennes (gynécomasties, nodules mammaires, baisse du nombre de spermatozoïdes...). Des effets évocateurs d'anomalies de la surrénale ont également été rapportés chez des ouvriers de la fabrication d'un corticostéroïde. [49]

Un résidu de médicament peut être considéré comme un perturbateur endocrinien et peut contaminer l'environnement. [50]

II.1.5.2.7. Les substances retrouvées dans les produits cosmétiques

- **Le résorcinol**

Le résorcinol ou le 1,3-benzenediol est un composé utilisé dans l'industrie pharmaceutique, la fabrication de résines et surtout retrouvé dans les produits cosmétiques (colorant d'oxydation pour la coloration des cheveux ; vernis à ongles ; lotions capillaires et shampooings). Le résorcinol peut aussi se trouver dans la nature en tant que composé phénolique naturel dans des végétaux ou comme résultat de la réduction, l'oxydation et la dégradation microbienne de substances humiques (humus du sol). [51]

Les études actuelles n'indiquent pas de persistance dans l'environnement ni de bioaccumulation.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Il est démontré que le résorcinol peut agir comme perturbateur endocrinien par une action antithyroïdienne (chez l'animal et l'humain) et par un effet œstrogénique (xéno-œstrogène), in vitro.

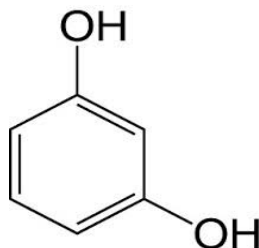


Figure 12: La structure chimique de résorcinol.

II.1.5.2.8. Produits de dégradations : Dioxines

La dioxine est la 2,3,7,8 - tétrachlorodibenzodioxine (TCDD). Ce sont des résidus essentiellement formés lors des combustions, industrielles ou naturelles, qui se retrouvent donc dans l'environnement et, de ce fait, dans la chaîne alimentaire.

Une baisse de la quantité de sperme et du rapport testostérone/gonadotrophine ainsi qu'une augmentation de la LH et de la FSH statistiquement significative sont observées dans une étude chez 248 salariés anciennement exposés aux dioxines. Les dioxines pourraient augmenter l'activité des UDP-glucuronyl transférases hépatiques qui régulent la clairance de l'hormone thyroïdienne T4. Des modifications immunologiques à type d'anomalies des sous-populations lymphocytaires (immunosuppression avec baisse des lymphocytes T-helpers) ont été retrouvées dans certaines études chez des salariés exposés aux polychlorodibenzofurannes (PCDFs) et polychlorodibenzodioxines (PCDDs). [21]

II.1.6 Aspect réglementaire

II.1.6.1 Europe

Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) Constitue le cadre réglementaire de l'ensemble des substances chimiques en Europe. Il porte sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction applicable aux substances chimiques. Son objectif est d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en soutenant la compétitivité et l'innovation de l'industrie chimique européenne.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Le règlement REACH 1907/2006, finalisé a été proposé par la commission européenne en 2003, adopté en première lecture par le parlement européen en 2005 et définitivement en 2006.

REACH permet d'assurer et de fournir aux consommateurs les informations de sécurité sur leur produit. Pour ça, REACH oblige les industries à évaluer et à gérer les risques posés par les produits chimiques utilisés.

L'Union européenne peut, pour des matières très dangereuses, prendre des mesures supplémentaires comme l'interdiction de mise sur le marché.

Parmi les substances extrêmement préoccupantes pour leurs effets perturbateurs endocriniens, quelques exemples de restrictions actuellement en vigueur (décembre 2018) :

- Le bisphénol A ne doit pas figurer à une concentration supérieure à 0,02% dans les papiers thermiques mis sur le marché ;
- Le BBP, le DEHP et le DBP (phtalates) ne doivent pas être utilisés à des concentrations supérieures à 0,1% du poids de plastique dans les jouets et articles de puéricultures.

II.1.6.2 Les Etats-Unis

L'Agence de Protection Environnementale Américaine (US EPA) définit les perturbateurs endocriniens comme : « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme ». [52]

En 1996, US EPA (United States Environmental Protection Agency) a lancé le programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP) qui a pour but de lister et d'examiner les pesticides, les produits chimiques et autres substances qui peuvent avoir des effets potentiels sur les systèmes endocriniens des Hommes et des animaux.

L'EDSP est un processus de sélection à deux niveaux :

- Niveau 1 : les données de criblage sont utilisées pour identifier les substances qui peuvent perturber le système endocrinien.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les substances qui révèlent une potentielle interaction avec les hormones humaines seront soumises au niveau 2 pour des tests.

- Niveau 2 : Tests qui permettent l'identification des effets liés aux PEs. Ces tests permettent aussi d'établir une relation entre dose et effet.

Les résultats des tests sont combinés avec d'autres renseignements sur les risques et l'évaluation de l'exposition sur un produit chimique donné. Les évaluations de ces risques sont utilisées pour informer des mesures d'atténuation, si nécessaire et les décisions réglementaires concernant les produits chimiques.

Le programme de toxicologie du 21^{ème} siècle (Tox 21) : Ce programme est créé en 2008, et il est basé sur une collaboration fédérale entre :

- NIH (National Institutes of Health);
- NTP (National Toxicology Program) ;
- EPA (Environmental Protection Agency) ;
- FDA (Food and Drug Administration);
- Les dirigeants de RNTAC (Rutgers noise technical assistance center).

Il a pour but de développer de meilleures méthodes d'évaluation de la toxicité des molécules. L'objectif étant de tester rapidement et efficacement des composés chimiques pour visualiser leurs effets perturbateurs.

II.2 LES PERTURBATIONS DE LA FONCTION THYROIDIENNE

II.2.1 Définition d'un perturbateur thyroïdien

Tous les produits ayant un impact négatif sur l'homéostasie thyroïdienne sont appelés perturbateurs thyroïdiens. Les conséquences des PT dépendent de facteurs liés à l'individu (période de vulnérabilité – exposition in utero, statut iodé, régime, exposition professionnelle, lieu d'habitation, prédisposition aux maladies thyroïdiennes, variation dans les enzymes de détoxifications) et à des facteurs liés aux produits (structure chimique, modalités d'exposition, lipo- ou hydro-solubilité, activité des métabolites, effet « cocktail »). [53]

La thyroïde est une glande vulnérable parce qu'elle dépend de son environnement. Elle a besoin d'iode, qu'elle puise dans l'environnement (air marin, aliments issus de la mer, algues, eau, etc.). La carence iodée est la première cause de goitre endémique et de retard mental évitable. [54]

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Ce problème est l'affaire de tous, car les contaminants ne connaissent pas les frontières : les Inuits du cercle polaire sont fortement contaminés par le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) alors même qu'ils n'en ont jamais utilisé, ceci en raison du transport aérien longue distance du DDT depuis les tropiques vers le pôle et de ses retombées avec la pluie ou la neige. De même, le nuage radioactif venant de Tchernobyl ne s'est pas arrêté à la frontière. [55]

II.2.2 Voies d'expositions aux perturbateurs thyroïdiens

- **Voie orale** : par la consommation d'aliments ou boissons contaminées par des pesticides (DDT, pentachlorophenol...) et la prise de certains médicaments tels que l'amiodarone (anti arythmique) et la phénytoïne (antiépileptique) .
- **Voie cutanée** : par l'utilisation des cosmétiques et des produits ménagers. (Triclosan, parabène, résorcinol...).
- **Voie respiratoire** : par inhalation de pesticides et de solvants surtout en milieu professionnel. Le fumé du tabac contient plusieurs substances connues comme perturbateurs thyroïdiens tel que les thiocyanates.
- **Voie transplacentaire** : L'exposition in utero aux polluants environnementaux est malheureusement inévitable, mais certains fœtus sont plus exposés que d'autres, du fait de la profession des parents. Les PT sont retrouvés aussi dans le lait maternel.

II.2.3 Classification des perturbateurs thyroïdiens selon l'origine

II.2.3.1 Origine naturelle

Ce sont des substances qui existent dans l'environnement depuis toujours et qui ont des propriétés goitrigènes connues depuis longtemps. L'exposition est généralement alimentaire. Il s'agit de produits goitrigènes comme les thiocyanates et les isothiocyanates, incluant la bien-nommée goitrine, présentes dans les crucifères (choux, brocoli, navet, radis, etc.), les glucosides cyanogéniques présents dans certaines racines ou tubercules (manioc, patate douce), les disulfides (oignon, ail) ou encore les flavonoïdes (millet, sorgho, haricots, soja). De plus, la décomposition des plantes et tissus animaux dans l'humus conduit à la production de résorcinol, un dérivé phénol à activité antithyroïdienne qui peut contaminer les nappes phréatiques.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

II.2.3.2 Origine synthétiques environnementaux

Ces derniers sont au centre du problème. Il s'agit de produits de l'industrie phyto-agro-alimentaire ou des produits industriels, déversés en grande quantité dans l'environnement, à l'origine d'une modification récente de notre environnement. La liste de ces produits est longue et s'enrichit chaque année. Tous les domaines sont touchés : industrie alimentaire, cosmétiques, pesticides, produits industriels, peintures, solvants, plastiques, produits de l'incinération, etc.

Tableau 4 : Classes des perturbateurs thyroïdiens (thyroïde et environnement).

Naturels	Synthétiques	
	Médicaments	Environnementaux
Alimentation : -Thiocyanate -Glucoside cyanogénique -Disulfides -Isoflavones	Intentionnels : -Antithyroïdiens de synthèse. -Iode 131. -Lithium. -Perchlorate. Effets indésirables thyroïdiens non intentionnels : -Amiodarone, perchlorate, produits radiologique. -Immuno-modulateurs : interféron	Industriels : -polluants organiques persistants -métaux lourds -plastique Cosmétiques : -Triclosan -Parabène -Resorcinol Pollution nucléaire : -Bombe atomique -Centre nucléaire

II.2.4 Mécanisme d'action des perturbateurs thyroïdiens

L'impact des PT peut se faire à tous les niveaux, depuis la synthèse, le métabolisme, la régulation ou le transport des hormones thyroïdiennes, l'action cellulaire et l'atteinte des voies de signalisation, la tumorigenèse, ou encore une atteinte indirecte par un dérèglement immunitaire. Certains produits, peuvent agir sur des sites multiples.

II.2.4.1 Perturbation de la signalisation de la TRH et de la TSH

Sachant que tous les PE qui influent sur les HT circulante sont susceptibles de moduler la sécrétion de la TRH et de la TSH par le mécanisme de rétrocontrôle des hormones naturelles. Le DDT, le PCB et la mélisse officinale ont montré leur capacité à inhiber la production d'AMPc induite par la TSH dans le modèle cellulaire CHO (cellules ovariennes de hamster

chinois) (56). Le DDT exerce en outre, toujours dans les cellules CHO, un effet inhibiteur sur la signalisation de la TSH en empêchant la mobilisation du TSHR. [1]

Dans une étude chez les salariés modérément exposés au plomb dans de petites entreprises d'étain ayant une plombémie de l'ordre de 400 microgrammes par litre, tout en restant dans la fourchette des valeurs normales, une augmentation de la TSH est notée. [57]

II.2.4.2 Toxicité directe sur la glande thyroïde

II.2.4.2.1. Action sur le NIS : La première étape de la synthèse des HT est la captation de l'iode par le NIS. Les composés anioniques tels que les perchlorates, thiocyanates, bromates et nitrates inhibent la captation de l'iode par le NIS en entrant en compétition avec l'iode, inhibant ainsi son incorporation par les thyrocytes.

Les perturbateurs endocriniens qui interfèrent avec le NIS peuvent modifier la synthèse de HT ou exacerber la carence en iode. Une étude expérimentale chez un groupe de femmes a indiqué que la demi-vie du perchlorate est d'environ 8h et une dose de 5,2 ug/kg est suffisante pour commencer à diminuer la captation de l'iode par la glande thyroïdienne. [58]

Sachant que les effets du perchlorate étaient plus prononcés chez les femmes qui fument car la cigarette contient du thiocyanate qui inhibe aussi cette captation. Les enfants sont également contaminés par ses substances qui passent dans le lait maternel. [59]

Les PCB diminuent l'expression génique du NIS. [60]

II.2.4.2.2. Inhibition de la TPO : La TPO est l'autre cible majeure qui est bloqué par le 6-propyl-2-thiouracil (PTU), qui diminue le taux de T3 et de la T4 circulantes, cette propriété a été exploitée dans le traitement de l'hyperthyroïdie même chez les femmes enceinte et qui allaitent. [61]

La TPO est inhibé aussi par les isoflavones, qui sont appelés «phytoestrogens ». [62]

Seize cas d'hypothyroïdisme sont retrouvés dans une étude prospective parmi 237 salariés des deux sexes exposés dans l'industrie textile notamment à de la thiourée (substance de structure chimique similaire à la thyroïde peroxydase. [57]

II.2.4.2.3. Action sur la pendrine : In vitro, il a été démontré que les perchlorates pouvaient induire un excès d'iode à l'origine d'une sur-expression du gène codant pour la pendrine. [63]

II.2.4.3 Perturbation du transport sanguin des hormones thyroïdiennes

Le PCB, les retardateurs de flamme, les phtalates, et le penta-chlorophénol se lient à la TTR et/ou à la TBG et entrent en compétition avec les hormones thyroïdiennes mais aucun mécanisme n'a été démontré.

Certains produits diminuent la demi-vie de la T4 par induction de quelques enzymes hépatiques tels que l'uridine diphosphate glucuronyl transférase qui peut être induite par la dioxine. [64]

Chez vingt-cinq femmes (comparées à quarante-huit témoins) travaillant dans une fabrique de porcelaine et exposées à un colorant bleu à base de cobalt, on observe une augmentation du ratio T4 libre /T3 libre. [43]

II.2.4.4 Interactions avec les déiodinases périphériques

Un nombre important des produits chimiques peuvent interférer avec l'action des déiodinases périphériques tels que le PCB. [65]

II.2.4.5 Altération de la réponse par action sur les organes cibles des hormones thyroïdiennes

Plusieurs études ont montré que des métabolites du bisphénol A (BPA) et certains PCB influent in vitro sur la transcription de gènes rapporteurs, dépendante de la fixation du dimère TR/RXR (Thyroid hormone receptor/ retinoidXreceptor) sur le TRE (Thyroid hormone response element). [1]

II.2.4.6 Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les PE peuvent activer la voie de métabolisation des hormones (conjugaison par les UDPGT – Uridine Diphosphate Glucuronyltransférase) et diminuer leur concentration plasmatique. Ce mécanisme induit une augmentation de la stimulation de la thyroïde par la TSH.

II.2.4.7 Tumorigénèse thyroïdienne

L'effet cancérigène sur la thyroïde des radiations ionisantes est bien documenté dans l'espèce humaine, comme en témoigne l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les patients ayant survécu à un premier cancer traité par irradiation corps totale et chez les enfants ayant été exposés aux radiations nucléaires suite à l'accident de Tchernobyl. [66]

II.2.5 Criblage de la perturbation thyroïdienne

Afin de protéger au mieux les citoyens et l'environnement, les efforts portent notamment sur la recherche de tests destinés aux acteurs économiques et permettant de vérifier l'innocuité des substituts et de nouveaux composés chimiques. Au niveau international, L'OCDE a mis depuis plusieurs années, l'accent sur le développement de protocoles d'essais toxicologiques et écotoxicologiques afin d'évaluer le caractère PE des substances chimiques et protéger la santé humaine. L'amélioration de ces tests réglementaires reste un défi majeur.

Ces tests permettent de tester la plupart des mécanismes à l'origine d'une perturbation de la fonction thyroïdienne. L'OCDE a établis un cadre conceptuel auquel se référer pour organiser le criblage. Les tests sont organisés en différents niveaux classés par ordre de priorité.

II.2.5.1 Évaluation de l'intégrité de la signalisation centrale

On entend ici par signalisation centrale l'hypothalamus, l'hypophyse, et les signaux entrant ou sortant de ces organes qui contribuent à l'homéostasie des hormones thyroïdiennes.

5.1.1. Evaluation par des tests in vivo : Sur ces tests menés sur le rat, l'hypophyse peut-être facilement prélevée et subir une analyse histologique et/ou de biologie moléculaire. Le dosage de la TSH circulante est en outre un paramètre mesuré en routine dans les tests in vivo dans lesquels la perturbation de la fonction thyroïdienne est évaluée. Cependant, la variation d'aucun de ces paramètres n'est spécifique à une action initiale de la substance d'essai sur la signalisation centrale de l'axe HPT. Il est ainsi difficile de différencier une action centrale d'une action se produisant spécifiquement sur le reste de l'axe HPT.

5.1.2. Evaluation par des tests in vitro

- Essai de production/libération de TRH : quatre modèles cellulaires peuvent être utilisés qui sont la lignée de cellules rénales de singe CV-1, la lignée de cellules placentaires humaines JEG-3, transfectées avec le récepteur TR β , et les cultures primaires de neurones hypothalamiques de poussin et de rat.

- Essai d'activation du récepteur à la TRH : La lignée cellulaire issue d'une tumeur hypophysaire de rat, GH3, a pour particularité une production d'hormone de croissance et de prolactine régulée par la stimulation du récepteur à la TRH. Un test pourrait ainsi évaluer la capacité de substances d'intérêt à activer ce récepteur par la mesure de TRH ou de prolactine émis dans le milieu de culture.

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

- Essai d'activation du récepteur à la TSH : La lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois CHO transfectée avec le récepteur à la TSH est le modèle privilégié pour l'étude de l'activation du récepteur TSH-R par les xénobiotiques. La production d'AMPC, régulée par la TSH, est alors le paramètre quantitatif mesuré.

II.2.5.2 Mise en évidence de la perturbation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

II.2.5.2.1. Test in vivo : par mesure des concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes et études histologiques des thyroïdes après sacrifices de l'animal.

II.2.5.2.2. Test in vitro

- Essais d'évaluation de la fonction de la thyroperoxydase (TPO) : essai d'oxydation du guaiacol et le test AUR-TPO (Amplex UltraRed TPO Inhibition Assay) (mesure de la production de peroxyde d'hydrogène par les tissus ou les cultures de cellules).

- Essais d'évaluation de l'activation du symporteur sodium / iodure (NIS) : mesurée par l'augmentation de la radioactivité des cellules (lignée humaine de cellules rénales embryonnaires HEK293) mises en présence d'iode radio- (^{125}I).

II.2.5.3 Détection de la perturbation du transport sanguin des hormones thyroïdiennes

II.2.5.3.1. Essai in vivo : Le déplacement des hormones thyroïdiennes de leurs transporteurs sanguins est donc difficile à détecter par les tests in vivo court terme, et il apparaît incontournable de tester au moyen de tests in vitro la capacité des substances d'essai à induire ce mécanisme.

II.2.5.3.2. Essai in vitro : Les tests in vitro susceptibles de dépister la perturbation du transport sanguin des hormones thyroïdiennes ont tous pour principe d'étudier la capacité des substances d'essai à rentrer en compétition avec les hormones pour la liaison sur les protéines de transport (Déplacement d'un isotope non radioactif de la T4 des transporteurs mesuré par LC-MS, Déplacement d'un marqueur fluorescent (ANSA) des transporteurs mesuré par spectrofluorométrie, Puce Biacore recouverte de T4, Déplacement de T4 radiomarquée de la TTR).

II.2.5.4 Métabolisme et excrétion

II.2.5.4.1. Essai in vivo : L'induction des enzymes hépatiques, UGT (UDP-glucuronosyl-transférases) et SULT (sulfotransférases) est souvent accompagnée d'une augmentation de la masse du foie, qui est un paramètre évalué dans les études in vivo de court terme ainsi que

CHAPITRE II : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

l'étude par qPCR des inductions ou répressions de la transcription des gènes qui codent pour les UGT et les SULT.

II.2.5.4.2. Essai in vitro

- Etude de la déiodation : La radioactivité est utilisée pour détecter une modification de l'activité déiodinase de différents modèles cellulaires ou préparation de microsomes. Des méthodes colorimétriques et chromatographiques peuvent être également utilisés.

- Etude de la glucuronidation : il s'agit de détecter la présence de métabolites glucuronylés après une période d'incubation d'un substrat en présence de microsomes hépatiques.

- Etude de la sulfonation : La capacité à inhiber l'activité des SULT hépatique est possible à évaluer in vitro au moyen de d'hépatocytes ou de cellules transfectées avec des sulfotransférases incubées en présence de soufre marqué (35S) servant à la quantification de la sulfonylation.

II.2.5.5 Transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes

II.2.5.5.1. Essais in vivo : Les différents tests de criblage in vivo intègrent la totalité des modes de perturbation, dont celle du transport transmembranaire des hormones thyroïdiennes. Cependant, il est difficile d'identifier in vivo un mécanisme de toxicité initié au niveau des transporteurs transmembranaires des hormones thyroïdiennes.

II.2.5.5.2. Essai in vitro : L'intégration de tels tests au sein d'une batterie n'est pas jugée pertinente dans le cadre de criblage. En effet, l'activité d'une substance d'essai sur le transport transmembranaire serait a priori détectée dans les tests cellulaires de transactivation transcriptionnelle des récepteurs aux hormones thyroïdiennes.

II.2.5.6 Effet des hormones thyroïdiennes médié par le récepteur TR

II.2.5.6.1. Essais in vivo : les tests in vivo intègrent les différents mécanismes de perturbation existants, et les tests de criblage décrits précédemment sont indiqués pour la détection des composés qui modifie la signalisation intracellulaire des hormones thyroïdiennes.

II.2.5.6.2. Essais in vitro : Trois types de tests in vitro peuvent être utilisés pour le criblage de la perturbation de la signalisation intracellulaire des hormones thyroïdiennes médiée par le récepteur TR, certains étudient la liaison des hormones à leur récepteur, d'autres étudient l'activité fonctionnelle des promoteurs qui dépendent du complexe hormone-récepteur, et les

derniers se focalisent sur les interactions entre les récepteurs et leurs co-répresseurs ou corégulateurs, ou tout autre protéine qui module leur activité.

II.2.5.7 Tests intégrant des modes d'actions multiples

II.2.5.7.1. Essais in vivo : Chacun des tests in vivo lors desquels sont étudiés des paramètres relatifs à la fonction thyroïdienne présentent l'avantage d'intégrer la réponse de tous les organes, et donc potentiellement tous les modes d'actions à l'origine de la perturbation de la fonction thyroïdienne (Test de métamorphose des amphibiens (OECD TG 231), Essai sur eleuthero-embryons de poisson zèbre).

II.2.5.7.2. Essai ex vivo : Essai sur explants de glande thyroïde de têtards de xénopes.

II.2.5.7.2. Essai in vitro : T-Screen – Essai de prolifération induite par le récepteur TR activé. Le test « T-Screen » est basé sur l'induction de la prolifération cellulaire par le récepteur TR activé dans une lignée cellulaire tumorale d'hypophyse de rat, la lignée GH3, a priori compétente pour le transport transcellulaire ou la métabolisation intracellulaire des hormones thyroïdiennes.

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel et méthodes

I.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective type cas-témoins portant sur l'étude du lien éventuel entre la survenue des hypothyroïdies et l'exposition à certaines substances chimiques contaminant l'environnement et l'alimentation d'une population.

I.2. Durée de l'étude

Notre étude s'étale du mois de Décembre 2019 jusqu'au mois d'Octobre 2020.

I.3. Lieux de l'étude

La wilaya de Tizi-Ouzou et ses différentes régions.

I.4. Description de l'échantillon

La population étudiée est prise au hasard, constituée de 120 personnes (60 témoins et 60 cas présentant une hypothyroïdie) résidents dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

➤ Critères d'inclusion

Sont compris dans cette étude :

- Les personnes complètement saines (témoins) et les patients ayant une hypothyroïdie (cas) ;
- Les personnes qui résident actuellement dans la wilaya de Tizi-Ouzou ;
- Tous les questionnaires auxquels les réponses sont complètes.

➤ Critères de non-inclusion

Sont non-incluse dans cette étude :

- Tous les témoins qui présentent une maladie cardiovasculaire ;
- Les enfants et les adolescents de moins de 16 ans.

I.5. Outils de recueil

I.5.1. Recueil des données

Les données ont été recueillies grâce à deux questionnaires électroniques Microsoft formes (**voir annexe IV**). Le premier est destiné aux témoins sains tandis que le deuxième est destiné aux cas d'hypothyroïdie, ils sont réalisés en se basant sur la littérature (voir partie théorique).

I.5.2. Questionnaire d'évaluation

Les deux questionnaires électroniques ont été partagés en mois de juillet 2020 sur les réseaux sociaux et remplis complètement par une population de 120 personnes prises au hasard dont 60 témoins sains et 60 cas d'hypothyroïdie. (**Voir annexe IV**)

Le premier questionnaire destiné aux personnes saines est composé de 6 pages, contenant 46 questions, 33 sont des questions ouvertes ou à choix multiples laissant un libre choix de réponse, contre 13 qui nécessitent une simple réponse par un «Oui » ou «Non ».

Il est scindé en plusieurs chapitres portant sur l'identification des participants, l'exposition aux facteurs de risque, leurs habitudes alimentaires, l'exposition aux différents produits chimiques, l'atteinte ou non d'une pathologie thyroïdienne ou cardiovasculaire, ainsi qu'un volet contenant des questions destinée spécialement aux femmes participantes, qui s'intéresse aux caractéristiques de la vie hormonale et reproductive.

Le deuxième questionnaire destiné aux personnes atteintes d'une hypothyroïdie contient les mêmes questions que le premier en plus d'un chapitre portant sur l'histoire de la maladie thyroïdienne, ce dernier est composé de 6 questions dont 5 sont à choix multiples ou ouvertes et une question à simple réponse par un « Oui » ou un « Non ».

I.6. Les facteurs étudiés

I.6.1. Facteurs sociodémographiques, anthropométriques, et antécédents familiaux

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

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

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

I.6.2. Facteurs hormonaux et reproductifs

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de la vie menstruelle des femmes participantes à notre questionnaire qui sont : l'âge aux premières règles, la régularité du cycle, ainsi que le statut ménopausique, la contraception, la prise de traitements hormonaux, ainsi que le statut d'allaitement.

I.6.3. Secteur d'activité et exposition environnementale

Nous nous sommes intéressé à l'exposition environnementale, le sujet a donc été interrogé aussi bien sur son historique de résidence que son historique médical, ainsi qu'à l'exposition aux rayonnements électromagnétiques (le téléphone, les tablettes, les micro-ordinateurs, les antennes-relais et les lignes d'électricité de haute tension).

Nous avons inclus d'autres facteurs tels que l'utilisation des produits cosmétiques, teinture des cheveux, les produits de soins corporels, les détergents et l'exposition à la fumée de tabac (tabagisme actif ou passif).

I.6.4. Habitudes alimentaires

Nous avons recueilli des informations sur les habitudes alimentaires des personnes participantes, concernant la consommation du sel iodé, des produits de conserve, du café, de certaines légumes, des viandes et fruits de mer, ainsi que l'origine de l'eau consommée.

I.6.5. Histoire de la maladie

Cette partie est incluse seulement dans le questionnaire destiné aux cas d'hypothyroïdie, nous nous sommes intéressés à la dose du levothyrox, la différence entre la date de première perturbation et le début du traitement, la durée de normalisation de la TSH après traitement, ainsi qu'à la présence d'une pathologie associée et sa nature.

I.7. Analyse statistique des données recueillies

Les données de notre étude ont été saisies sur un logiciel statistique IBM®SPSS® STATISTICS version 25(voir annexe VI) sous forme de variables qualitatives.

L'existence d'un lien entre l'exposition à un facteur et l'apparition de l'hypothyroïdie est évaluée à l'aide d'un test statistique khi 2 qui est une méthode de discrétisation largement utilisée. La différence est significative, un lien entre l'exposition au facteur étudié et l'apparition de la maladie existe si la valeur du khi2 est inférieure à 0,05. De même une valeur du khi2 supérieure à 0,05 signifie qu'un lien entre la maladie et l'exposition au facteur n'existe pas.

Le calcul de l'ODDS ratio ou rapport des cotes de l'exposition est fait pour mettre en évidence la force de l'association entre une exposition au facteur étudié et l'apparition de l'hypothyroïdie. Lorsque l'odds ratio est inférieur à 1, la survenue de la maladie est moins fréquente chez les personnes exposées par rapport aux personnes non exposées. En revanche, un odds ratio supérieur à 1 aurait spécifié que l'hypothyroïdie aurait été plus fréquente chez les personnes exposées versus les non exposées.

Pour être concret, le tableau de contingence et le calcul de l'odds ratio seront expliqués dans l'exemple présent dans la figure (**voir annexe VII**).

RESULTATS

II. Résultats

II .1.Caractéristique de la population

II.1.1. Sexe

La répartition de la population en fonction du sexe est représentée dans la figure 12. Nous avons marqué une prédominance féminine évidente qui est de 91,67% contre seulement 8,33 % d’hommes. Comme la plupart des personnes qui ont répondu au questionnaire partagé sont des femmes, Le sex-ratio H/F de l’échantillon est de 0.09.

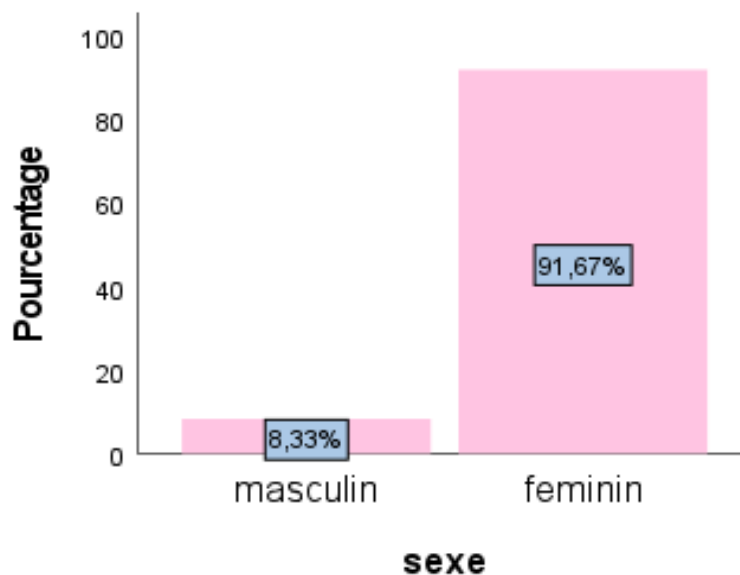


Figure 13 : Répartition de l’échantillon en fonction du sexe (n=120cas).

II.1.2. Age

La répartition de l’échantillon selon l’âge est représentée dans la figure 13. La population étudiée touche toutes les tranches d’âge allant de 18 ans jusqu’à 89 ans, les plus fortes proportions 31.67% et 18.33% sont des personnes âgés de 20 à 30 ans et de 31 à 40 ans respectivement.

Figure 14 : Répartition de l'échantillon en fonction de l'âge (n=120cas).

II.1.3. Statut matrimonial

Nous avons réparti les éléments de la population étudiée selon leur statut matrimonial (célibataire, marié, divorcé). La répartition est représentée dans la figure 14. On observe que la plus forte proportion est celle des mariés (67,50%), suivie par la proportion des célibataires et une proportion minimale des divorcés.

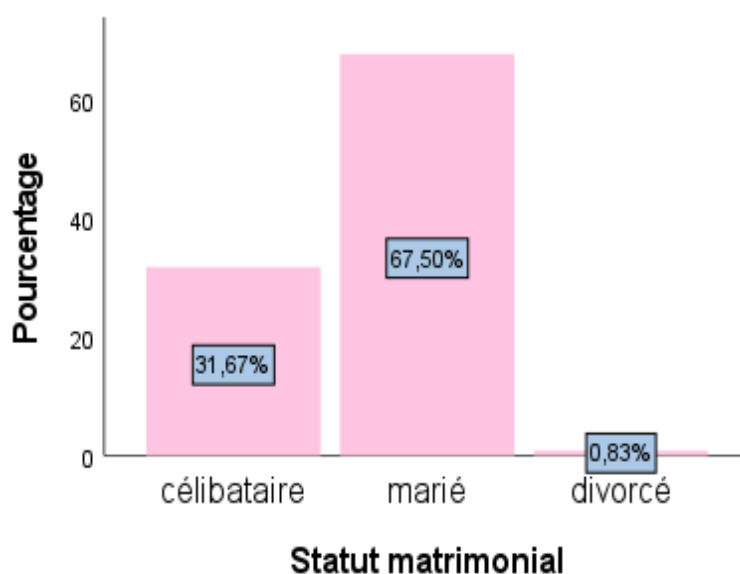


Figure 15 : La répartition de l'échantillon selon leur statut matrimonial (n = 120).

II.1.4. Lieu de résidence

La répartition de la population selon le lieu de résidence est représentée dans les deux figures ci-dessous. Dans la figure 15, la répartition est faite selon le type de région : rurale ou urbaine. On observe une légère prédominance des résidents dans les régions rurales (52,50%). Dans la figure la répartition est basée sur le changement ou non du lieu de résidence. On observe une prédominance absolue des résidents qui n'ont pas changé le lieu de résidence.

Figure 16 : La répartition de la population selon le lieu de résidence (n=120).

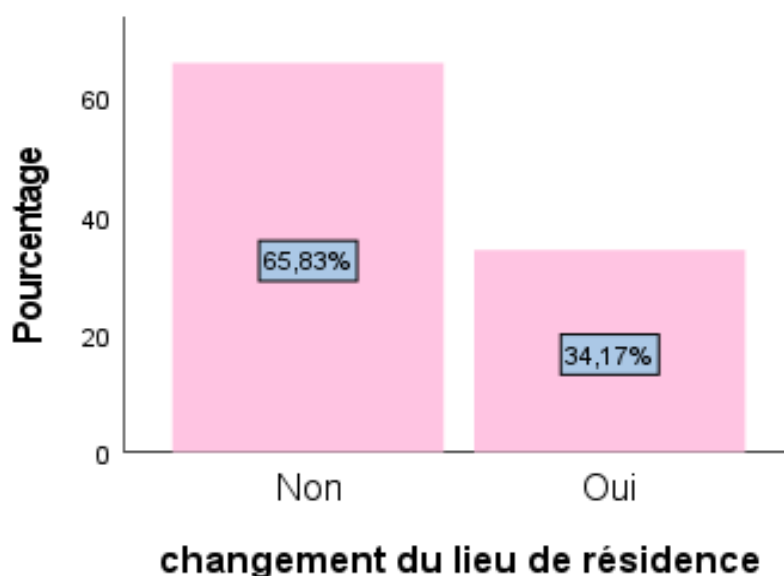


Figure 17 : La répartition de l'échantillon selon le changement ou non du lieu de résidence (n=120).

II.1.5. Profession

La répartition de l'échantillon selon la profession est représentée dans les deux figures ci-dessous. Dans la figure 17 la répartition est faite selon le secteur d'activité, on remarque que la population est répartie sur plusieurs secteurs (santé, administration travail libéral...), la plus forte proportion (37,50%) représente les participants sans profession. Dans la figure 18, la répartition est faite selon l'expérience. On observe une prédominance absolue des participants ayant plus de 15ans d'expériences (48,33%).

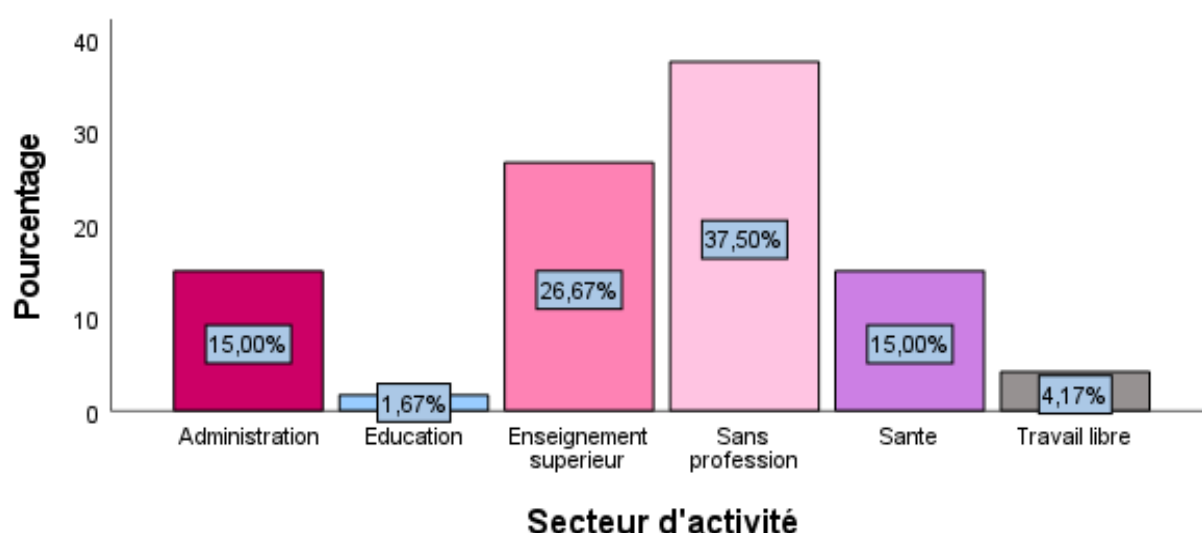


Figure 18 : Répartition des personnes interrogées selon leur secteur d'activité (n=120).

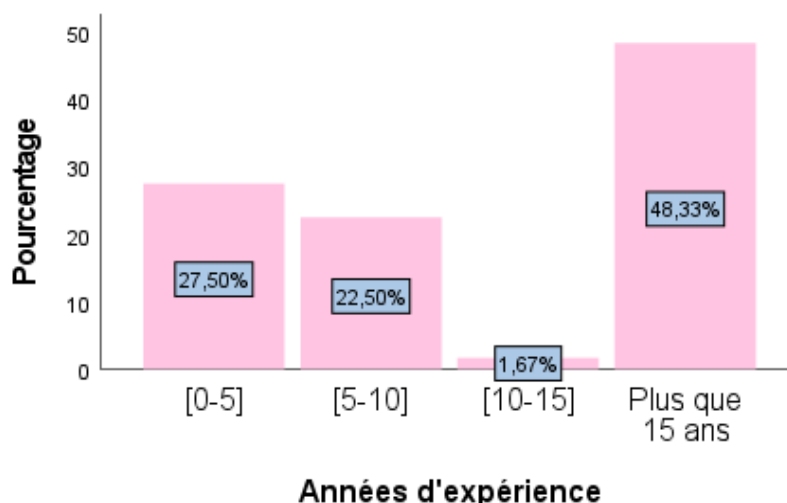


Figure 19 : Répartition selon le nombre d'années d'expériences (n= 120).

- Comparaison entre les cas et les témoins selon les différentes caractéristiques

Dans le tableau 5, les cas et les témoins sont reparti selon les différentes caractéristiques en effectifs et en pourcentages. Cette répartition montre que le nombre des cas n'est pas loin du nombre des témoins, il n'y a pas de différence significative entre les deux.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des cas et des témoins en effectifs et pourcentages.

		Cas		Témoin	
		Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Age	Moins 20 ans	1	0.83%	0	00%
	[20_30]	17	14.17%	21	17.5%
	[31_40]	13	10.83%	9	7.50%
	[41_50]	6	5.00%	8	6.67%
	[51_60]	10	8.33%	10	8.33%
	[61_70]	10	8.33%	9	7.50%
	Plus 70 ans	3	2.50%	3	2.50%
Sexe	masculin	5	4.17%	5	4.17%
	féminin	55	45.83%	55	45.83%
Statut matrimonial	célibataire	20	16.67%	18	15.00%
	Marie	39	32.5%	42	35.00%
	Divorce	1	0.83%	0	00%
Lieu de résidence	Rurale	35	29.17%	28	23.33%
	Urbain	25	20.83%	32	26.67%
Secteur d'activité	Administration	11	9.17%	7	5.83%
	Education	2	1.67%	0	00%
	Enseignement	13	10.83%	19	15.83%
	Sans profession	21	17.50%	24	20.00%
	Sante	12	10.00%	6	5.00%
	Travail libre	1	0.83%	4	3.33%

II.2. Caractéristiques de la maladie thyroïdienne des cas

II.2.1. Dose du levothyrox

La répartition des patients selon la dose du traitement par levothyrox est représentée dans la figure 19. Les 60 malades participants à notre questionnaire reçoivent un traitement de doses différentes (25, 50, 75, 100, > 100 µg). La dose la plus utilisée est 50 µg.

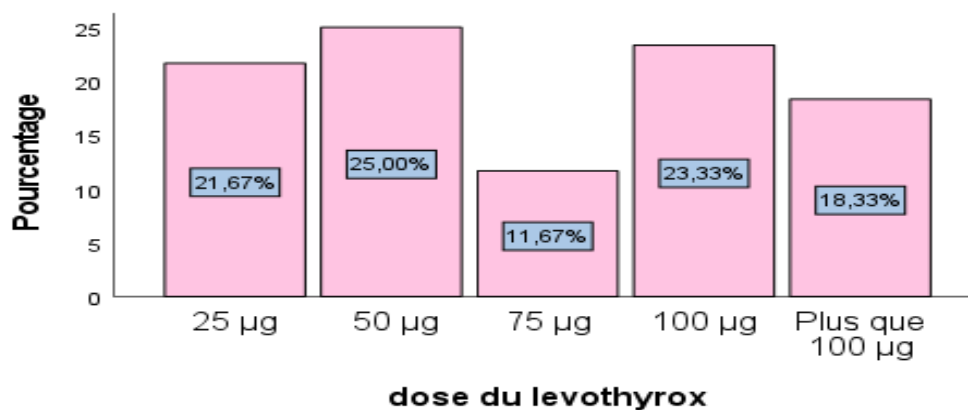


Figure 20 : La repartition des cas selon la dose du levothyrox (n=60).

II.2.2. Différence entre la date de prise du traitement et la date de première perturbation

68,33% des cas qui ont répondu au questionnaire partagé ont commencé le traitement juste après la première perturbation. Les autres dans une durée allant d'un an jusqu'à 19 ans.

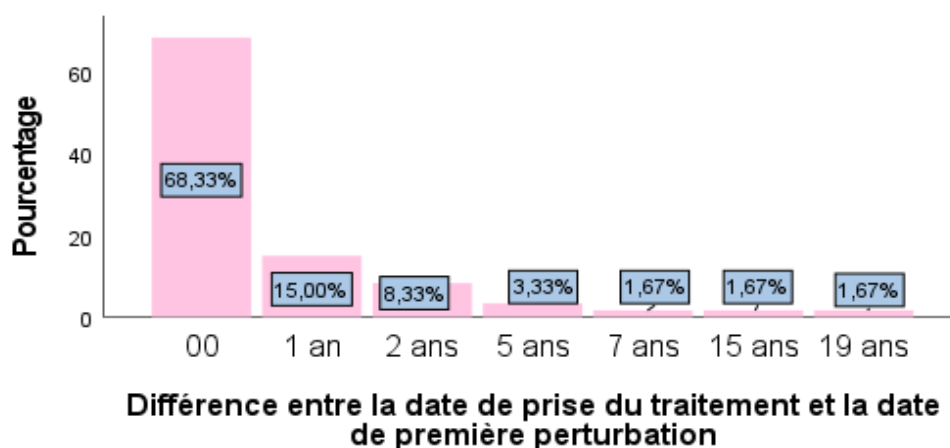


Figure 21 : Différence entre la date de première perturbation et la date de prise du traitement (n=60).

II.2.3. Durée de normalisation de la TSH

La valeur de la TSH s'est normalisée dans une durée de 3 mois pour la plupart des cas (36,67%) après début de traitement par lévothyrox.

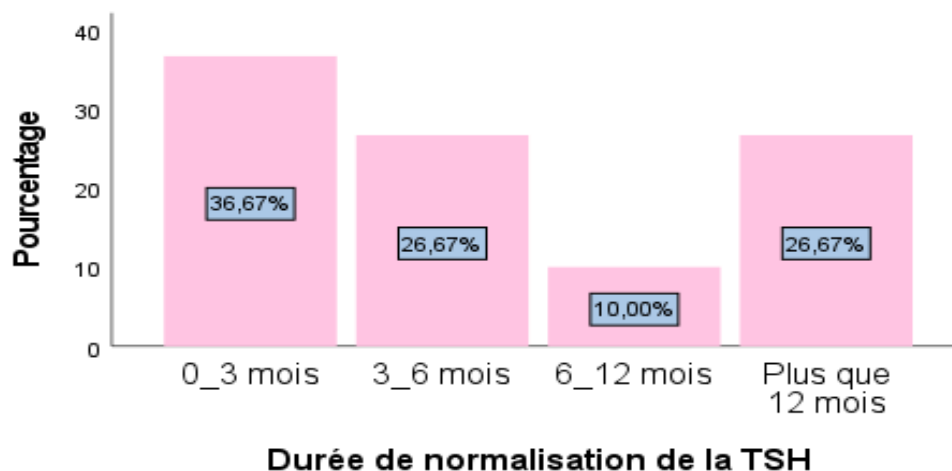


Figure 22 : Durée de normalisation de la valeur du TSH après début de traitement (n=60).

II.2.4. Pathologie associée à l'hypothyroïdie

68,33 % des cas ne présentent aucune maladie associée, 21,67% sont atteints d'une hypertension artérielle, les autres cas présentent un diabète.

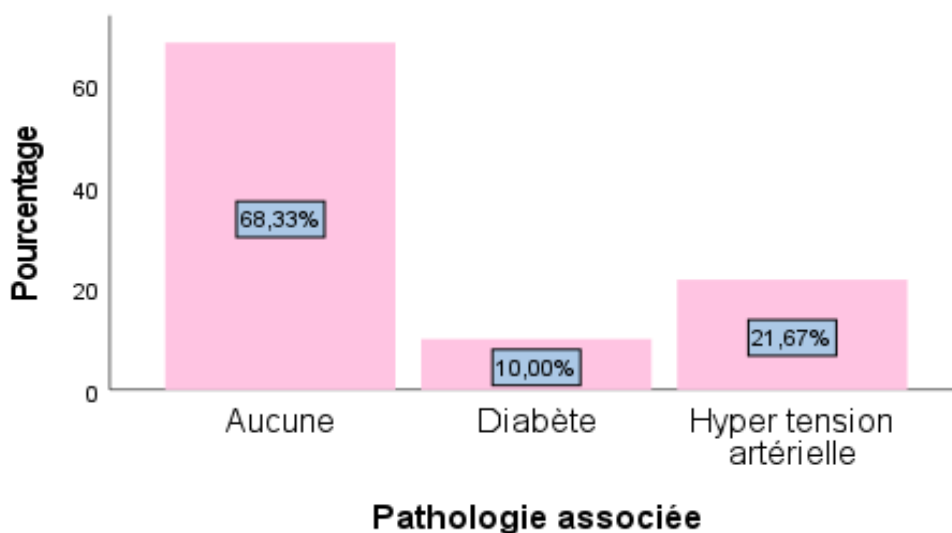


Figure 23 : Présence ou non d'une pathologie associée et sa nature (n=60).

II. 3. Etude analytique

II.3.1. Facteurs de risque

II.3.1.1. Tabac

La valeur du khi2 est non significative, aucun lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et l'exposition à la fumée du tabac. La valeur de l'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau 6 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et l'exposition à la fumée du tabac.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	11	5	16	0,107	2,4
Non exposés	49	55	104		

II.3.1.2. Stress

L'apparition de l'hypothyroïdie est indépendante de l'exposition au stress étant donné que la valeur du khi2 est non significative. L'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau 7 : Relation entre l'apparition de l'hypothyroïdie et l'exposition au stress.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	60	57	117	0,079	0,4
Non exposés	0	3	3		

II.3.1.3. Présence d'antécédents familiaux

La valeur du khi2 est significative, un lien entre l'apparition de l'hypothyroïdie et la présence d'antécédents familiaux existe.

L'odds ratio est supérieur à 1, la survenue de l'hypothyroïdie est plus fréquente chez les personnes ayant des antécédents familiaux, il y'a 4,3 fois plus de risque de développer une hypothyroïdie chez ces personnes.

Tableau 8 : Relation entre la survenue de l’hypothyroïdie et la présence d’antécédents familiaux.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Présence d’antécédents familiaux	43	22	65	0,0001	4,3
Absence d’antécédents familiaux	17	38	55		

Dans la figure 24, le lien de parenté est étudié chez les personnes ayant des antécédents familiaux, on observe que la plupart d’antécédents sont de premier degré (mère, père, fils, fille).

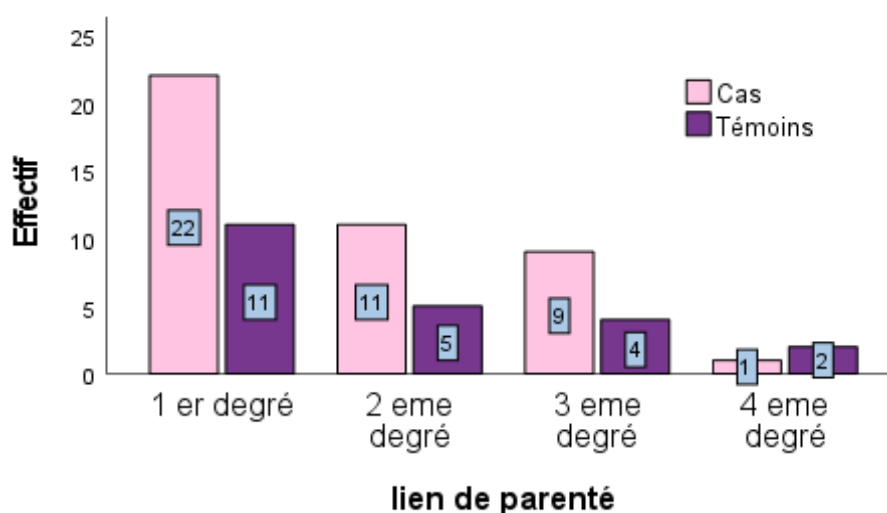


Figure 24 : Répartition de la population selon leur lien de parenté avec leurs antécédents familiaux d’hypothyroïdie.

II.3.1.4. IMC

La valeur du khi2 est significative, la survenue d’une hypothyroïdie n’est pas indépendante de la valeur de l’IMC.

La valeur de l’odds ratio est supérieure à 1 ce qui signifie que les personnes en surpoids ou obèses ont 2,6 fois plus de risque de développer la maladie que les personnes en poids normal.

Tableau 9 : Relation entre l'IMC et la survenue de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Personnes en surpoids ou obèses	35	21	56	0.01	2.6
Personnes en poids normal	25	39	64		

II.3.2. Facteur alimentaire

II.3.2.1. Régime végétarien

Un lien entre l'apparition d'une hypothyroïdie et la fréquence de consommation d'un régime alimentaire végétarien existe étant donné que la valeur du test khi2 est significative.

L'odds ratio calculé est supérieur à 1, les personnes qui ont un régime alimentaire végétarien fréquent risquent d'avoir une hypothyroïdie 3 fois plus que les autres.

Tableau 10 : Relation entre la fréquence de consommation d'un régime végétarien et l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Régime végétarien fréquent	15	6	21	0.031	3.0
Régime végétarien rare	45	54	99		

II.3.2.2. Régime omnivore

Le lien existe aussi entre la survenue de la maladie et la fréquence du régime alimentaire omnivore chez la population étudiée, le test du khi2 est significatif.

Contrairement au régime végétarien, la valeur de l'odds ratio est inférieure à 1 ce qui signifie que le risque de développer une hypothyroïdie est moins fréquent chez les participants qui ont un régime omnivore fréquent.

Tableau 11 : Relation entre la fréquence e consommation d'un régime omnivore et la survenue de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Régime omnivore fréquent	24	36	60	0,028	0,4
Régime omnivore rare	36	24	60		

II.3.2.3. Habitudes alimentaires

II.3.2.3.1. Consommation de certains aliments

- **Sel iode**

La valeur du khi2 est significative, il existe un lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation du sel iodé.

L'odds ratio est inférieur à 1 ce qui signifie que l'apparition de la maladie est moins fréquente chez les consommateurs que chez les non consommateurs. Le risque de développer la maladie est réduit à un cinquième chez les personnes qui consomment le sel iodé.

Tableau 12 : Relation entre la consommation du sel iodé et l'apparition d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommation du sel iodé	52	58	110	0.04	0.2
Absence de consommation du sel iodé	8	2	10		

- **Crustacés**

Il y'a une signification du test khi2 donc un lien existe entre la consommation des crustacés et la survenue d'une hypothyroïdie.

L'odds ratio est inférieur à 1, la maladie est moins fréquente chez les consommateurs des crustacés que chez les non consommateurs.

Tableau 13 : Relation entre la consommation des crustacés et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	6	16	22	0.01	0.3
Non consommateurs	54	44	98		

- **Poissons**

La valeur du khi2 calculé est non significative, un lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation ou non des poissons n'existe pas. L'odds ratio n'est pas interprétable dans ce cas.

Tableau 14 : Relation entre la consommation de poissons et le développement d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	55	56	111	0.7	0.7
Non consommateurs	5	4	9		

Fréquence de consommation des poissons

L'apparition d'une hypothyroïdie est dépendante de la fréquence de consommation des poissons puisque la valeur du khi2 est significative.

La valeur de l'odds ratio inférieur à 1 reflète que le risque d'avoir une hypothyroïdie est réduit à un cinquième chez les personnes qui consomment fréquemment poissons.

Tableau 15 : Relation entre la fréquence de consommation des poissons et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommation fréquente	10	26	36	0.001	0.2
Consommation rare	45	30	75		

Pour tous les tableaux qui viennent la valeur du khi2 calculé est non significative, un lien entre la survenue de la maladie et la consommation de ces aliments n'existe pas. La valeur de l'odds ratio calculée n'est pas interprétable.

- **Viande**

Tableau 16 : Relation entre la consommation de viande et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	58	60	118	0.1	/
Non consommateurs	2	0	2		

- **Brocoli**

Tableau 17 : Relation entre la consommation du brocoli et l'apparition de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	7	15	22	0.06	0.3
Non consommateurs	53	45	98		

- **Choux**

Tableau 18 : Relation entre la consommation des choux et la survenue de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	42	50	92	0.08	0.4
Non consommateurs	18	10	28		

- **Navet**

Tableau 19 : Relation entre la consommation du navet et l'apparition d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	37	37	74	1.0	1.0
Non consommateurs	23	23	46		

- **Ail**

Tableau 20 : Relation entre la consommation d’ail et la survenue d’une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
consommateurs	59	60	119	0.3	/
Non consommateurs	1	0	1		

- **Haricot**

Tableau 21 : Relation entre la survenue d’une hypothyroïdie et la consommation d’haricot.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
consommateurs	56	55	111	0.7	1.2
Non consommateurs	4	5	9		

- **Lait**

Tableau 22 : Relation entre la survenue d’une hypothyroïdie et la consommation du lait.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	55	55	110	1.000	1.000
Non consommateurs	5	5	10		

- **Fromage**

Tableau 23 : Relation entre la consommation du fromage et la survenue de l’hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	55	57	112	0.464	0.579
Non consommateurs	5	3	8		

- **Café**

Tableau 24 : Relation entre la consommation du café et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	41	48	89	0.1	0.5
Non consommateurs	19	12	31		

- **Oignon**

Le calcul de la valeur du test khi2 et de l'odds ratio n'est pas possible vu que les valeurs du « b » et du « d » dans le tableau sont nulles (toutes les personnes qui ont participé à notre questionnaire consomment l'oignon, exposés).

Tableau 25 : Relation entre la consommation d'oignon et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	60	60	120	/	/
Non exposés	0	0	0		

II.3.2.3.2. Source d'eau

- **Eau minérale**

La valeur du khi2 est significative, un lien entre la consommation de l'eau minérale et l'apparition de l'hypothyroïdie existe. L'odds ratio calculé est inférieur à 1, la survenue de la maladie est moins fréquente chez les consommateurs. Le risque est réduit à un troisième.

Tableau 26 : Relation entre la consommation d'eau minérale et l'apparition de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	45	54	99	0.03	0.33
Non consommateurs	6	15	21		

- **Eau de robinet**

La valeur du khi2 calculé est significative, il existe un lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation de l'eau de robinet.

L'odds ratio est supérieur à 1, ce qui signifie que les consommateurs d'eau de robinet développent plus fréquemment l'hypothyroïdie. Le risque de développer la maladie est 4.5 fois plus chez ces personnes.

Tableau 27 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation d'eau de robinet.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	32	12	44	0.0001	4.5
Non consommateurs	28	48	76		

- **Eau de source**

Le test khi2 est non significatif, le lien entre la survenue de la maladie et la consommation de l'eau de source n'existe pas. L'odds ratio n'est donc pas interprétable.

Tableau 28 : Relation entre la survenue d'une hypothyroïdie et la consommation d'eau de source.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	46	50	96	0.3	0.6
Non consommateurs	14	10	24		

II.3.2.3.3. Consommation des différents produits de conserve

Le test khi2 est significatif pour les 3 premiers produits (tomate concentré, maïs, ananas), un lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation de ces produits existe. La force du lien est estimée par le calcul de l'odds ratio pour chaque produit.

- **Tomate concentré**

L'odds ratio est supérieur à 1, l'apparition de l'hypothyroïdie est plus fréquente chez les consommateurs par rapport aux non consommateurs, le risque est 3.8 fois plus fort.

Tableau 29 : Relation entre la consommation du concentré de tomate et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	57	50	107	0.04	3.8
Non consommateurs	3	10	13		

- **Maïs conservé**

La valeur de l'odds ratio est supérieure à 1, les consommateurs du maïs conservé développent une hypothyroïdie plus fréquemment, le risque est 4.1 fois plus fort.

Tableau 30 : Relation entre la consommation du maïs conservé et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	54	41	95	0.003	4.1
Non consommateurs	6	19	25		

- **Ananas conservé**

La valeur de l'odds ratio calculée est supérieure à 1 ce qui signifie que la maladie est plus fréquente chez les consommateurs d'ananas conservé par rapport aux non consommateurs. Le risque est 3.6 fois plus fort.

Tableau 31 : Relation entre la consommation d'ananas conservé et l'apparition d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	49	33	82	0.002	3.6
Non consommateurs	11	27	38		

En revanche, pour ces 3 produits qui suivent (champignon, thon, confiture) la valeur du khi2 calculée est non significative donc le lien entre leur consommation et la survenue de la l'hypothyroïdie n'existe pas selon les résultats obtenus dans cette étude. L'odds ratio n'est pas interprétable dans ce cas.

- **Champignon conservé**

Tableau 32 : Relation entre la consommation des champignons conservés et la survenue d'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	51	46	97	0.246	1.725
Non consommateurs	9	14	23		

- **Thon conservé**

Tableau 33 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la consommation du thon conservé.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	55	50	105	0.168	2.200
Non consommateurs	5	10	15		

- **Confiture conservé**

Tableau 34 : Relation entre la consommation de la confiture et la survenue de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Consommateurs	55	56	111	0.729	0.786
Non consommateurs	5	4	9		

II.3.3. Facteur chimique

II.3.3.1. La lecture de la composition chimique des produits avant leur achat

La valeur du test khi2 calculée pour ce facteur est non significative, il n'existe aucun lien entre la survenue de la maladie et la tendance des personnes participantes à lire la composition chimique des produits.

Tableau 35 : Relation entre la lecture de la composition chimique et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Oui	29	34	63	0.361	0.715
Non	31	26	9		

II.3.3.2. Conservation des aliments dans des récipients en matière plastique

Le test khi2 est aussi non significatif pour ce facteur. La conservation des aliments dans des récipients en plastique n'a aucun lien avec l'apparition de l'hypothyroïdie chez les personnes participantes.

Tableau 36 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la conservation des aliments dans des récipients en plastique.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Oui	51	56	107	0.142	0.405
Non	9	4	13		

II.3.3.3. Utilisation de micro-onde

Comme les deux facteurs précédents la valeur du khi2 est non significative, le lien entre la survenue de la maladie et l'utilisation de la micro-onde n'existe pas.

Tableau 37 : Relation entre l'utilisation des micro-ondes et l'apparition de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Oui	44	48	92	0.388	0.688
Non	16	12	28		

- **Utilisation des récipients en plastique au réchauffement par micro-onde :**

Chez les 92 personnes qui utilisent la micro-onde, on a étudié l'effet de l'utilisation des récipients en plastique au réchauffement par rapport à ceux qui utilisent le verre. La valeur du test khi2 est significative, un lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et ce facteur existe.

La valeur de l'odds ratio est supérieure à 1 ce qui signifie que la maladie est plus fréquente chez personnes qui utilisent le plastique, le risque est 4 fois plus fort.

Tableau 38 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et l'utilisation des récipients en plastique au réchauffement par micro-onde.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Plastique	14	5	19	0.011	4.0
Verre	30	43	73		

II.3.3.4. Produits détergents

- **Utilisation du désodorisant**

La valeur du khi2 est significative donc un lien entre la survenue de la maladie et l'utilisation des désodorisants existe.

La valeur de l'odds ratio est inférieure à 1 donc le risque de survenue de la maladie est réduit chez ceux qui utilisent un désodorisant.

Tableau 39 : Relation entre l'utilisation du désodorisant et la survenue de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	49	58	107	0.008	0.154
Non exposés	11	2	13		

Pour tous ces produits restants le test khi2 n'est pas significatif, il n'y a pas de lien entre l'exposition à ces produits et la survenue de l'hypothyroïdie.

- **Exposition à l'eau de javel**

Tableau 40 : Relation entre l'utilisation de l'eau de javel et l'apparition de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	59	60	119	0.3	0.8
Non exposés	1	0	1		

- **Exposition au liquide-vaisselle**

Tableau 41 : Relation entre l'exposition au liquide-vaisselle et la survenue de l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	59	60	119	0.3	0.8
Non exposés	1	0	1		

- **Exposition au savon à lessive**

Tableau 42 : Relation entre l'exposition au savon à lessive et l'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	60	57	117	0.7	/
Non exposés	0	3	3		

- **Exposition aux insecticides**

Tableau 43 : Relation entre l'exposition aux insecticides et l'apparition d'hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	55	55	110	1.000	1.000
Non exposés	5	5	10		

II.3.3.5. Exposition aux différents produits cosmétiques :

Le test khi2 n'est pas significatif pour tous les produits cosmétiques inclus dans notre étude par conséquent aucun lien entre l'utilisation de ces produits cosmétiques et la survenue de l'hypothyroïdie.

Il est à noter que les hommes sont exclus de l'étude des deux premiers produits (maquillage et teinte de cheveux), ils sont étudiés seulement chez les femmes (110 parmi 120 participants)

- **Utilisation du maquillage**

Tableau 44 : Relation entre l'utilisation du maquillage et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	43	47	90	0.323	0.610
Non exposés	12	8	20		

- **Utilisation des teintés à cheveux**

Tableau 45 : Relation entre l'utilisation des teintés à cheveux et l'apparition des hypothyroïdies.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	32	32	64	1.000	1.000
Non exposés	23	23	46		

- **Gel douche**

Tableau 46 : Relation entre l'utilisation du gel douche et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	53	56	109	0.3	0.5
Non exposés	7	4	11		

- **Déodorant**

Tableau 47 : Relation entre l'utilisation du déodorant et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	54	57	111	0.2	0.4
Non exposés	6	3	9		

Il n'est pas possible de calculer la valeur du khi2 et de l'odds ratio vu que les valeurs du « b » et « d » dans le tableau sont nulles, toute la population étudiée est exposée à ces deux derniers produits.

- **Shampooing**

Tableau 48 : Relation entre l'utilisation du shampooing et l'apparition d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	60	60	120	/	/
Non exposés	0	0	0		

- Savon visage

Tableau 49 : Relation entre l'utilisation du savon visage et la survenue d'une hypothyroïdie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	60	60	120	/	/
Non exposés	0	0	0		

II.3.3.6. Exposition aux radiations électromagnétiques

Pour les trois premiers facteurs, la valeur du khi2 est non significative donc il n'y a pas de lien entre l'exposition à ces facteurs et la survenue de l'hypothyroïdie. L'odds ratio n'est pas interprétable.

II.3.3.6.1. Habitation près des antennes-relais

Tableau 50 : Relation entre l'hypothyroïdie et l'habitation près des antennes-relais.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Oui	17	13	30	0.3	1.4
Non	43	47	90		

II.3.3.6.2. Habitation près des lignes d'électricités de haute tension

Tableau 51 : Relation entre l'hypothyroïdie et l'habitation près des lignes d'électricité à haute tension.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Oui	19	11	30	0.09	2.1
Non	41	49	90		

II.3.3.6.3. Durée d'utilisation des tablettes et micro-ordinateurs

Tableau 52 : Relation entre l'hypothyroïdie et la durée d'utilisation des tablettes et micro-ordinateurs.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Durée > 30 min	38	35	73	0.5	1.2
Durée < 30 min	22	25	47		

II.3.3.6.4. Durée des appels téléphoniques

La valeur du khi2 est significative, un lien entre la survenue d'une hypothyroïdie et la durée des appels téléphoniques effectués par jour existe.

L'odds ratio est supérieur à 1, l'hypothyroïdie est plus fréquente chez les personnes qui parlent plus de 30 minutes par jours par rapport à ceux qui parlent moins. Le risque est multiplié par 3.5.

Tableau 53 : Relation entre l'hypothyroïdie et la durée des appels téléphoniques.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Durée > 30 min	39	21	60	0.001	3.5
Durée < 30 min	21	39	60		

II.3.3.6.5. Exposition aux radiations médicales

La valeur du khi2 est non significative, il n'existe pas de lien entre la survenue de l'hypothyroïdie et l'exposition aux radiations médicales.

Tableau 54 : Relation entre l'exposition aux radiations médicales.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	49	41	90	0.09	2.1
Non exposés	11	19	30		

Le type de l'imagerie médicale effectuée

- **IRM**

Le test khi2 est significatif, il existe un lien entre l'apparition de l'hypothyroïdie et ce type d'imagerie.

L'odds ratio est supérieur à 1, la maladie est plus fréquente chez les personnes qui ont déjà effectué un IRM par rapport à ceux qui ne l'ont pas effectué ; le risque est 4.6 fois plus fort.

Tableau 55 : Relation entre l'hypothyroïdie et l'IRM.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	25	8	33	0.001	4.6
Non exposés	35	52	87		

En ce qui concerne les autres types d'imagerie médicale, le test khi2 est non significatif. La survenue de l'hypothyroïdie est indépendante de l'exposition à ces différents types. L'odds ratio n'est donc pas interprétable.

- **Télé thorax**

Tableau 56 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le télé thorax.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	34	31	65	0.6	1.2
Non exposés	26	29	55		

- **Panoramique dentaire**

Tableau 57 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le panoramique dentaire.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	27	28	55	0.8	0.9
Non exposés	33	32	65		

- **Laser**

Tableau 58 : Relation entre la survenue de l’hypothyroïdie et l’exposition au laser.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	7	2	9	0.08	3.8
Non exposés	53	58	111		

- **Mammographie**

Tableau 59 : Relation entre la survenue de l’hypothyroïdie et la mammographie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	20	12	90	0.09	2.0
Non exposés	40	48	88		

- **Radiothérapie**

Le calcul de l’odds ratio n’est pas possible dans ce cas vu que la valeur du « c » est nulle.

Tableau 60 : Relation entre la survenue d’une hypothyroïdie et la radiothérapie.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposés	2	0	2	0.1	/
Non exposés	58	60	118		

II.3.4. Facteur hormonaux

Il est à noter que dans cette partie, les hommes participants à notre questionnaire sont exclus de l’étude.

II.3.4.1. Cycle régulier

Le test khi2 est significatif pour ce facteur, sa valeur est très lointe du 0.05, un lien existe entre la régularité du cycle des femmes participantes et la survenue d’une hypothyroïdie.

La valeur de l'odds ratio est de 0.1, le risque est réduit à un dixième chez les femmes qui ont un cycle régulier.

Tableau 61 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la régularité du cycle menstruel chez les femmes.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Régulier	35	51	86	0.0001	0.1
Irrégulier	20	4	24		

II.3.4.2. Traitements hormonaux

Le test khi2 est significatif, la survenue d'une hypothyroïdie a un lien avec la prise de traitements hormonaux.

L'odds ratio est supérieur à 1, les femmes qui prennent des traitements hormonaux ont un risque 10,4 plus fort de développer une hypothyroïdie.

Tableau 62 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la prise de traitements hormonaux.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposées	9	1	10	0.008	10.4
Non exposées	46	54	100		

Pour ces trois facteurs qui restent (le statut ménopausée, la contraception et le statut d'allaitement), le test khi2 est non significatif, il n'existe pas de lien entre l'apparition de l'hypothyroïdie et l'exposition à ces facteurs. L'odds ratio n'est pas interprétable.

II.3.4.3. Le statut ménopausée

Tableau 63 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le statut ménopausée.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Ménopausées	21	17	38	0.4	1.3
Non ménopausées	34	38	72		

II.3.4.4. Contraception

Tableau 64 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et la prise de contraceptifs.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
Exposées	12	6	18	0.1	2.2
Non exposées	43	49	92		

3.4.1. Le statut d'allaitement

Tableau 65 : Relation entre la survenue de l'hypothyroïdie et le statut d'allaitement.

	Cas	Témoins	Total	P value	OR
oui	31	30	18	0.8	1.1
Non	24	25	49		

DISCUSSION

III. Discussion

Différents facteurs semblent intervenir dans le bon fonctionnement de la glande thyroïde. Les pathologies thyroïdiennes sont parmi les pathologies endocriniennes les plus répandues dans le monde avec une grande disparité d'une région à l'autre. Elles sont classées après le diabète, qui est la maladie la plus fréquente des endocrinopathies.[67] Les antécédents familiaux des pathologies thyroïdiennes, certaines caractéristiques de la vie hormonale et reproductive, et de nombreux indicateurs environnementaux et alimentaires sont associés au risque de pathologies thyroïdiennes. [68]

Le présent travail s'intéresse à l'étude de l'association des différents facteurs de risque et de l'hypothyroïdie. Au terme de l'enquête menée chez une population grâce à un questionnaire électronique, nous avons rassemblé un échantillon diversifié de différentes régions de la wilaya de Tizi-Ouzou.

III.1 Cohérence avec la littérature

III.1.1 Habitudes alimentaires

III.1.1.1 Régime alimentaire :

Dans notre étude, un lien entre le fait d'avoir un régime alimentaire végétarien et le risque de développer une hypothyroïdie ($p=0,031$) a été mis en évidence. Ce risque est 2,6 fois important chez les personnes qui consomment les végétaux par rapport à ceux qui ne les consomment pas. Ceci a été confirmé par une étude mentionnant que les changements dans les habitudes alimentaires sont fortement associés à l'incidence des maladies thyroïdiennes. [69] Les deux groupes alimentaires largement cités dans les études épidémiologiques sont les glucosinolates ou thioglucosides présents dans les crucifères. [70], Galanti, Hansson et al., en 1997 rapportent qu'une forte consommation de légumes crucifères est associée à une augmentation du risque de goitre chez les personnes qui n'ont jamais vécu dans les zones endémiques de goitre en Suède.

Ce lien peut être également attribué à l'épandage de nombreux pesticides lors de la culture des fruits et légumes ; En France et en Europe, selon le mouvement pour le Droit et le Respect des Générations Futures (MDRGF), plus de 50% des aliments végétaux consommés en France refermeraient des résidus de pesticides et 40% des fruits et légumes vendus dans l'Union

Européenne sont contaminés par des résidus de pesticides, dont 3% sont au-dessus des limites maximales de résidus (LMR).

En Algérie, une étude sur la contamination des aliments par les pesticides était faite par (Mokhtari M.1, Mouhouche F.2, Fedala N.3) dans but de déterminer les résidus de quelques pesticides dans les tomates, issues de marchés de la région de la Mitidja. Pour cela une recherche des résidus de 13 pesticides dans 65 échantillons de tomates a été effectuée, 83,1% des tomates analysés étaient contaminés par au moins un pesticide ; 50,8% des tomates étaient contaminés par au moins deux pesticides et il existe des échantillons contaminés par 3 ; 4 ou 6 pesticides à la fois. Nous avons observé le dépassement des LMRs fixées par le Codex Alimentarius dans 4 échantillons de tomate. Malgré que les AJE (apports journaliers estimés) soient inférieurs aux DJA (dose journalière apportée) des pesticides étudiés, cela ne signifie pas que le consommateur est à l'abri des risques liés à l'utilisation des pesticides, car il existe beaucoup de matière actives autres que celles étudiées, ainsi que plusieurs produits de récolte consommés, de plus il n'existe pas de technique d'analyse universelle qui peut détecter l'ensemble des pesticides existants.

Dans notre étude, le fait d'avoir un régime omnivore est considéré comme un facteur protecteur ($p=0.028$ / $OR=0.45$).

La consommation de sel est aussi considérée comme un facteur protecteur ($p=0.048$ et $OR=0.224$). Il est important de noter, que l'Algérie a mis en place une politique nationale de supplémentation d'iode dans le sel depuis les années 1990 (Guidoum, 2015) vu qu'elle est une zone d'endémie goitreuse avec une fréquence importante en zone montagneuse telle que la Kabylie. Des études épidémiologiques réalisées au Maroc ont confirmé l'augmentation de la fréquence du goitre avec l'altitude, à cause de la carence iodée qui en résulte (Wémeau, 2012).

La prévalence des goitres dans la population mondiale est importante. Elle a été estimée à 15,8 % en 2003 par l'OMS. [67]

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

La consommation de crustacés ($p=0.01$ $OR=0.3$), naturellement très riche en iode [71], est également considéré comme un facteur protecteur de survenue d'hypothyroïdie. Tout apport

excessif ou limité en iode mène au développement des goitres et autres maladies thyroïdiennes. [72]

On observe que dans notre étude la consommation du poisson n'a pas de lien avec l'hypothyroïdie ($p=0.7$) tandis que l'augmentation de la fréquence de cette consommation réduit le risque ($p=0.001$, $OR=0.2$).

III.1.1.2 Consommation d'eau

Nous avons observé une association hautement positive entre la consommation de l'eau du robinet et le risque d'hypothyroïdie ($p=0.0002$), ce risque est estimé par le calcul de l'OR qui est égale à 4,5 ; alors que la consommation d'eau minérale est considérée selon notre étude comme étant un facteur protecteur ($p=0,03$ avec un $OR=0,3$).

La contamination de l'eau du robinet par des résidus de pesticides ou par les métaux lourds est l'une des hypothèses pouvant expliquer ce lien. Malheureusement, il n'y a aucune étude publiée à ce jour pouvant confirmer cela au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou. Cependant, dans la wilaya de Batna en 2008, BAZIZ.F a montré un accroissement sensible de la teneur en nitrates dans les eaux souterraines de la plaine El Madher et Djerma, ces teneurs en nitrates sont généralement attribués aux engrais azotés, ainsi qu'à l'irrigation par des eaux usées. A long terme la pollution de ces eaux par les nitrates peut atteindre un stade alarmant.

Les rejets domestiques et industriels non traités véhiculés par Oued El Gourzi constituent une source de pollution pour les nappes souterraines (champ captant externe), notamment les eaux souterraines de la plaine d'El Madher du fait de sa proximité.

En France, pour l'Institut Français de l'Environnement (IFEN), la moitié des cours d'eau et près d'un tiers des nappes souterraines française contrôlées en 2004 présentait des traces significatives de pesticides.

III.1.1.3 Consommation des produits de conserve et utilisation du plastique

Parmi tous les produits en conserve étudiés (thon, confiture, champignon, ananas, maïs et tomate concentré), on a observé des différences significatives avec la consommation de la tomate concentrée, le maïs et l'ananas avec des valeurs de khi-2 respectivement (0.04 – 0.003-0.002) et un OR allant de 3 à 4. Les boîtes de conserve métalliques et le plastique dur qui recouvre l'intérieur (qui sert à prévenir la contamination et à préserver le goût des aliments)

peuvent contenir du BPA qui est un xénoestrogène qui perturbe le système endocrinien (Vandenberg et al., 2007; Flint et al., 2012).

On a également constaté un lien probable entre l'utilisation de matières plastiques dans le réchauffement des aliments à la micro-onde et le risque de développer une hypothyroïdie. Ce risque est vraiment élevé et estimé avec un OR=4. Les substances chimiques retrouvées dans les matières plastiques telles que le BPA peuvent s'échapper et s'infiltrer dans les aliments sous l'effet de la chaleur.

Quelques résultats de recherche ont été publiés sur les effets du BPA, ils sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 66 : Résultats de quelques études sur le BPA.

Nom du composé	Auteur(s) et année de l'étude	Conclusion de l'étude
Bisphénol A	-Zoeller, 2005	-le BPA se fixe aux récepteur thyroïdien et agit comme un antagoniste en inhibant l'activité de transcription communément induite par les HT.
	-Chevrier et al., 2013	-une exposition au BPA durant la grossesse est associée à une diminution de la T4 totale chez la mère et une réduction de la TSH chez les fœtus de sexe masculin.
	-Kashiwagi et al., 2008	-le BPA pourrait agir comme un antagoniste des HT.

III.1.2 Exposition aux produits chimiques

III.1.2.1 Produits cosmétiques et détergents

Dans notre étude nous n'avons trouvé aucun lien entre l'utilisation de détergents ou de produits cosmétiques et la survenue de l'hypothyroïdie. Selon la littérature, les produits cosmétique peuvent contenir différents et innombrables composés chimiques :

Tableau 67: Résultats des études publiés sur les produits cosmétiques.

Nom du composé	Auteur et année de l'étude	Conclusion de l'étude
Butylparabène	-Janjua et al., en 2007	-Absence de réaction entre Butylparabène et les HT suite à une application de 2mg/cm ² pendant 2 semaines d'une crème à 2%.
	-CIR, 2008	-l'utilisation de ce produit est sans risque et sans concentration limite.
	-SCCS, 2010	-par précaution ce composé ne peut être utilisé à une concentration supérieure à 0,20%.
Le Triclosan	-Selon Paul et al., (2010)	-Diminution du taux de T4 plasmatique.
	-Zorrilla et al., 2009	-perturbation de système thyroïdien chez les rats et les grenouilles.
	-Crofton, 2008	-modification du catabolisme hépatique des HT (diminution des HT).
Le Résorcinol	-Lynch et al., (2002)	-perturbation la synthèse des HT avec possibilité d'un effet goitrigène.
	-Berthezéneet al., 1979	-une augmentation de la taille de la glande thyroïde avec diminution du taux de concentration de la T4 plasmatique.
	-Brucker-Davis, 1998	-le resorcinol inhibe l'activité de TPO.

Notre résultat peut être expliqué par le fait que l'effectif de notre échantillon n'est pas suffisant pour avoir un résultat tangible sur la relation ou bien l'association.

III.1.2.2 Tabac

Dans notre population (n=120) seulement 5 personnes sont des fumeurs actifs et 11 personnes des fumeurs passifs, ces résultats s'expliquent par le fait que 91.67% de notre échantillon sont de sexe féminin; sachant que dans la population générale algérienne, la prévalence du tabagisme chez les femmes est assez faible. Donc aucune association ne serait attribuée à l'exposition au tabac (p=0.107). Dans la littérature, une étude antérieure, a trouvé qu'il n'y a pas une association entre les taux de concentration de TSH et la fumée du tabac (Benedicta et al., 2012). Toutefois, une autre étude menée sur 237 femmes âgées entre 18-44 ans a mis en

évidence une diminution significative ($p < 0,05$) dès les concentrations de TSH chez les fumeurs passifs par rapport aux non-fumeurs. [73]

La relation entre le tabagisme et la thyroïde est complexe en raison des très nombreux composés qui entrent dans la composition du tabac et de la fumée du tabac, et qui peuvent exercer des effets opposés sur la fonction thyroïdienne. La fumée du tabac contient en particulier des ions thiocyanates qui exercent un effet goitrigène en entrant en compétition avec les ions iodure (I-) pour pénétrer dans les cellules thyroïdiennes. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles le volume de la thyroïde apparaît plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. [74]

III.1.3 Facteurs médicaux

III.1.3.1 Traitements hormonaux

Il existe une différence significative entre la prise d'un traitement hormonal et l'hypothyroïdie ($p=0.030$) tandis qu'on n'a pas trouvé une association entre l'hypothyroïdie et la prise des contraceptifs ($p=0.1$).

III.1.3.2 Exposition aux radiations médicale

Il n'existe pas une association significative entre l'exposition à l'une des différentes radiations médicales et la survenue d'une hypothyroïdie à l'exception de l'exposition à l'IRM dont le risque de développer la maladie est de 4,6 fois plus élevé chez les personnes exposées. Ceci peut être expliqué par la durée d'exposition lors de cet examen (pouvant aller jusqu'à 45mn).

Selon la littérature, l'effet cancérigène des radiations ionisantes est bien documenté dans l'espèce humaine, comme en témoigne l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les patients ayant survécus à un premier cancer traité par irradiation du corps totale (Amsrong GT et al. 2010)

III.1.3.3 Exposition aux ondes électromagnétiques

Selon nos résultats, lorsque les communications téléphoniques dépassent les 30min, le risque de développer une hypothyroïdie est 3 fois plus élevé (valeur de p est significative ($p=0,001$)) concordant avec ce qui a été rapporté par Mortavazi et al., 2009, révélant une modification significative des taux de TSH chez les utilisateurs de téléphones portables en comparaison avec les non utilisateurs. D'autre part Nikita et al., (2017) ont conduit une étude sur 83

étudiants universitaires et ont trouvé une corrélation significative entre les radiations émises des téléphones portables et le l'augmentation du taux de la TSH.

III.1.4 Facteurs de risques

III.1.4.1 Antécédents familiaux

Nous avons observé une association très hautement significative entre le risque d'une hypothyroïdie et le fait d'avoir un antécédent familial présentant une dysthyroïdie ($p=0.0001$) avec un Odd Ratio de 4,4. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Manji et al., (2006) qui ont trouvé une association entre le fait d'avoir un antécédent familial et le risque d'une maladie thyroïdienne. En plus, dans une étude prospective, les chercheurs ont trouvé que plus la personne présente un antécédent familial d'une maladie thyroïdienne, plus il y a un risque de développer cette dernière. [75]

Selon des travaux, une augmentation du risque de développer un cancer thyroïdien associée aux antécédents familiaux peut être liée à l'existence de facteurs de risque génétiques communs, un mode de vie similaire, ou bien des expositions environnementales communes entre les membres d'une même famille. [76]

III.1.4.2 IMC

Nous avons observé une association significative entre l'hypothyroïdie et l'indice de masse corporelle ($p=0.01$). La majorité des patients sont en surpoids ou en obésité selon la classification de l'OMS (2018). Ils ont 2.6 fois plus de risque de développer une hypothyroïdie par rapport à ceux qui ont un poids normal.

Les résultats retrouvés dans la littérature sont cités dans le tableau suivant :

Tableau 68 : Résultats des études sur lien entre l'IMC et les dysthyroïdies.

Facteur étudié	Auteur(s) et année de l'étude	Résultats
IMC	-Iacobellis et al., 2005	-une association positive entre le taux de TSH et l'IMC chez les femmes obèses. -le taux de TSH est significativement plus élevé lorsque l'IMC est supérieur à 40 Kg/m ² .
	-Peterson et al., 2012	-une association positive entre l'IMC et le risque de CT.
	-Clavel Chapelon et al., 2010	-l'étude révèle qu'avec chaque accroissement de 5 kg/m ² dans l'IMC, il y a une augmentation de 20% du risque de CT.

La question reste toujours posée, est-ce que développer une maladie thyroïdienne provoque un changement dans le métabolisme et le poids ou bien les changements de ces derniers peuvent altérer le fonctionnement de la glande thyroïdienne ?

III.2 Limite de l'étude

-L'enquête était basée sur un questionnaire électronique. L'évaluation du niveau de compréhension des questions par la population étudiée n'est pas possible dans ce cas.

- l'évaluation du niveau de contamination de l'alimentation et de l'eau de la région de la wilaya de Tizi-Ouzou par les pesticides n'a pas été établie par manque de données et d'études.

III.3 Recommandations

- Privilégier la consommation de produits bruts, frais, issus de l'agriculture biologiques ;
- Confectionner des produits ménagers simple, rapides et efficaces à base de vinaigre blanc, de bicarbonate de soude, etc ;
- Favoriser les ingrédients naturels (huiles végétales, argiles..) ;
- Conserver les aliments dans des contenants en verre, boire une eau filtrée ;
- Eviter l'exposition excessive aux radiations électromagnétiques.

CONCLUSION

Conclusion

Les PE sont au cœur de notre actualité. Les grands progrès des industries contribuent à contaminer la planète depuis de nombreuses années. Ces molécules mimant l'action des hormones, bloquant ou perturbant leur action dans l'organisme peuvent être, entre autres, à l'origine de nombreuses affections.

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

De ce fait, il convient de rappeler que l'objectif principal de ce travail est d'étudier les facteurs de risque pouvant favoriser la survenue d'hypothyroïdies.

Notre projet d'étude était basé sur une enquête épidémiologique type cas-témoin afin de déterminer les facteurs de risque et les évaluer.

Nos résultats ont montré une association significative entre le poids (IMC), la présence des antécédents familiaux d'une pathologie thyroïdienne, le régime alimentaire, la consommation du sel et de crustacés, la consommation de l'eau du robinet, l'utilisation de matière plastique dans le réchauffement des aliments au micro-onde, la prise d'un traitement hormonale, l'utilisation accrue du téléphone portable, exploration IRM et le risque d'hypothyroïdie.

Tandis que nous n'avons pas trouvé une association entre l'exposition à la fumée de cigarette, l'utilisation des détergents et des produits cosmétiques, le statut ménopausique, l'allaitement et la survenue d'une hypothyroïdie.

Ces résultats nous ont permis de confirmer certaines hypothèses et de renforcer les connaissances sur les facteurs de risque.

La plupart des mécanismes de perturbation de l'homéostasie thyroïdienne et de cancérisation ont été démontrés dans des études *in vitro* et sur des modèles animaux (rats, amphibiens...). La difficulté d'isoler les populations exposées et la multiplicité des contaminations simultanées, à différentes doses et tout au long de la vie rendent complexe les études chez l'Homme.

Pour conclure, l'exposition à des composés de type perturbateurs thyroïdiens ou plus largement endocriniens et le risque associé semblent complètement inévitables dans notre société, en raison de leur ubiquité, de leur persistance, et leur tendance à s'accumuler dans l'environnement et l'organisme. De toute évidence, la poursuite des recherches sur leurs impacts, leurs métabolisations et leurs devenir dans l'environnement est indispensable afin d'enrichir les connaissances et d'avoir suffisamment de preuves scientifiques irréfutables pour pouvoir influencer les praticiens et politiques de santé à l'échelon national et international en général de l'implication de ces facteurs dans les milieux professionnels où dans la contamination de l'alimentations et de l'environnement.

On voit bien pour la thyroïde uniquement, que pour innocenter un produit il faudrait pouvoir tester tous les niveaux de l'homéostasie thyroïdienne, ce qui est considérable et probablement irréalisable. D'autant que dans la vie réelle, nous sommes exposés à des milliers de produits, avec des « effets cocktails » potentiels. L'impact socioéconomique à l'échelle de la société impose de s'intéresser activement au problème et de trouver des solutions dans un contexte multidisciplinaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Constantin D. Perturbation de la fonction thyroïdienne: mise en place d'une stratégie de criblage des produits chimiques. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, 2015. Français. NNT: 2015NICE4135. tel-01358727 Jean LW.
- [2] Nguenan M. Pathologie hypophysaire dans le service de médecine interne de l'hôpital de point « G » de BAMAKO (thèse). Université de MALI. 2003-2004
- [3] Benhaberou B D. L'hypothyroïdie la maladie silencieuse. Pratique clinique. Mai / Juin 2014
- [4] Maladie de la thyroïde. France. Elsevier Masson. Science édition 2015
- [5] Carayon P. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Marseille. FRANCE. 2002
- [6] Fondation canadienne de la thyroïde. www.thyroid.ca/fr/.
- [7] Msellek H. Profil immunobiologique des dysthyroïdies au CHU de Marrakech (thèse). Faculté de médecine et de pharmacie de MARRAKECH. 2016.
- [8] Radi J. Les goitres chirurgicaux (thèse). Faculté de médecine et de pharmacie FES. MAROC 2016.
- [9] Edouard Ambert. Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine (thèse). Faculté de pharmacie de Grenoble .université Joseph Fourier. France. 2010.
- [10] Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte. Recommandations ANAES 1998. Disponible sur:
http://www.sfendocrino.org/images/mediatheque/articles/pdf/has_reco_hypothyroidie_fev1998.pdf consulte le 01.05.2020 à 13:45
- [11] Coralie BROUET. Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients (thèse). Faculté de pharmacie .Université d'Henri Poincaré, NANCY .FRANCE. 2011
- [12] Pr : F. Duron & Coll .Endocrinologie (Niveau DCEM1 - Examen National Classant). Université Pierre et Marie curie 2006 – 2007. FRANCE
- [13] Hazard, J et Perlemuter L. (2000). Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson, p 484, p 125-222.

- [14] Léger, A.(2001). Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. 4ème édition. Médecine- Science Flammarion, Paris. p225.
- [15]Wémeau, J L.(2010). Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris, p 186
- [16] Willem, J P. (2010). Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin, passim. p 172.
- [17]<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/cancer-thyroïde/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html/> consulte le 07.05.2020 à 15 :32
- [18]Hennen George. (2001). Endocrinologie. 1édition, maison d'édition Boeck Université, p 236.
- [19] Guyot Anne. (2019). Cancers de la thyroïde réfractaires à l'iode radioactif Actualité en anatomo-pathologie. Université limoges .FRANCE
- [20] Léon Perlemuter, Jean-Louis Thomas, (2003).Endocrinologie, 5eme édition, Elsevier Masson.
- [21] Perturbateurs endocriniens et risque professionnel INRS 2002
- [22]Les perturbateurs endocriniens, Comprendre où en est la recherche, LES CAHIERS RECHERCHESanté, Environnement, TravailANSES,JUILLET 2019
- [23]Diamanti-Kandarakis et al. Endocrine-DisruptingChemicals: An Endocrine Society Scientific Statement . Endocrine Reviews, June 2009
- [24]Conseil Supérieur de la Santé, 2013
- [25] CNRS UMR5048, Centre de Biochimie Structurale, Montpellier, France;2015
- [26]VDelfosse, P Balagueret W BourguetThe association makes the poison: new perspective on the cocktail effect of xenobiotics and druginteractions.Inserm 2016
- [27] INERIS : NORMES DE QUALITE ENVIRONNEMENTALE .avril 2012
- [28] Vanessa Delfosse. Activation synergique du récepteur de la prégnane X humaine par des cocktails binaires de composés pharmaceutiques et environnementaux .03 septembre 2015
- [29] Beausoleil C, Belcher SM, et al. Nonmonotonic dose-responserelationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. EnvironmentalHealth 2015
- [30]inserm: from science to health, cancer environnement
- [31] Inserm - Afsset, 2008
- [32] Campbell PM, 1998

- [33] Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation AFSSA agence française de sécurité sanitaire des aliments mars 2005
- [34] Multigner, L et Kadhel, P. (2008). Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, 69, 710-717
- [35] Institut National du Cancer, 2009
- [36] ACHOUR A. Evaluation du niveau de contamination de quelques produits laitiers par les pesticides organochlorés. Université 7 novembre à CARTHAGE. Faculté de science bizerte. TUNISIE. 2006
- [37] Les perturbateurs thyroïdiens et leurs conséquences sur le développement cérébral Jean-Baptiste Fini* et Barbara Demeneix Muséum National d'Histoire Naturelle, CNRS UMR 7221, Laboratoire Physiologie moléculaire de l'adaptation, 7 rue Cuvier, 75005 Paris, France Reçu le 31 janvier 2019
- [38] Liu et al., 1996
- [39] Kim et al., 2005
- [40] Tung EWY, Kawata A And all. Gestational and Lactational Exposure to an Environmentally-Relevant Mixture of Brominated Flame Retardants: Effects on Neurodevelopment and Metabolism. Birth Defects Res 2017; 109:497–512.
- [41] Zheng et al., 2017
- [42] rapport final sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine. février 2013
- [43]-Gérard, Miquel, Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé, Rapport du Sénat, 2001
- [44] Barregard, 1994
- [45]-Cancer Environnement /European Food Safety Authority 2009
- [46]-Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- [47] Svensson 1997
- [48] INRS. (Institut National de la Recherche Scientifique) 2010
- [49] JOFFE M., 2001
- [50]-l'environnement en pointou-charents Edition 2015
- [51]-Commission des normes de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail ; QUEBEC
- [52]-Dadon, s.B.-E. and R.Reifen, Soy as an Endocrine Disruptor: Cause for Caution? 2010.

[53]-F.BRUCKER ,S.H IERONUMUS. Thyroïde et environnement 2015

[54]-Gilbert ME, Rovet J. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 2012;33(4):842-52

[55]-Françoise Brucker-Davis, Sylvie Hiéronimus. Thyroid and endocrine disruptors

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

[57] Baccarelli, Andrea, Occupational and environmental agents as endocrine disruptors: experimental and human evidence. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2000, 23 (II), pp. 771-781

[58]-Greer MA, Goodman G, Pleus RC, Greer SE 2002 Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ Health Perspect* 110: 927–937

[59]-Pearce EN, Leung AM, Blount BC, Bazrafshan HR, He X, Pino S, Valentin-Blasini L, Braverman LE 2007 Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston area women. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1673–1677

[60]-Wolff J 1998 Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 50:89 –105

[61]-Engler H, Taurog A, Nakashima T 1982 Mechanism of inactivation of thyroid peroxidase by thiourened drugs. *Biochem Pharmacol* 31:3801–3806

[62]-Doerge DR, Sheehan DM 2002 Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect* 110(Suppl 3):349 –353

[63]-Calil-Silveira et al. Régulation post-transcriptionnelle de l'expression de l'ARNm du symporteur d'iodure de sodium dans la glande thyroïde du rat par administration aiguë d'iodure. 2012

[64]-Fisher JW, Campbell J, 2006 Effect of PCB 126 on hepatic metabolism of thyroxine and perturbations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *Toxicol Sci* 90:87–95

[65]-Meerts IA, Assink Y, Cenijn PH, Van Den Berg JH, Weijers BM, Bergman A, Koeman JH, Brouwer A 2002 Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicol Sci* 68:361–37

[66]-Armstrong GT, Stovall M. Long term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer. Results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010

[67]-Guitard-moret, M., Bournaud, C. Goitre simple. *Encycl Méd Chir Endocrinologie Nutrition*, 2009.

[68]-Manji N .Carr-Smith D. Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism*,(2006).

[69]-Markaki, D., Linos, A., L. (2003). The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer, *Eur. J. Cancer*, 39, 2003.

[70]-Bosetti, C., Negri, E., Kolonel, L., Ron, E., Franceschi, S., Preston-Martin, S., McTiernan, A., Dal Maso, L., Mark, S D., Mabuchi, K., Land, C., Jin, F., Wingren, G., Galanti, M R., Hallquist, A., Glatte, E., Lund, E., Levi, F., Linos, D., La Vecchia, C. A pooled analysis of case–control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). *Cancer Causes Control*.2002. 13(8), 765–775.

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

[72]-Vanderpump, M P J. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin* 2011.; 99: 39–51.

[73]-Soldin, O., Goughenour, B., Gilbert, S., Landy, H., Soldin S. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid*,2009. 19(8), 817–823.

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

[75]-Strieder, T G A., Tijssen, J G P., Wenzel, B E., Endert, E., Wiersinga, W M. (2008). Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the thyroid events Amsterdam (THEA) score. *Arch Intern Med*, 168, 1657–1663.

[76]-Fagin, J A. (1997). Familial nonmedullary thyroid carcinoma--the case for genetic susceptibility. *J ClinEndocrinolMetab*, 82(2), 342-344.

ANNEXES

LES ANNEXES :

Chapitre I

Annexe I : la classification des goitres selon l'organisation mondiale de la santé.

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

Tableau 4 : Classification des goitres selon l'OMS.

Annexe II : la classification TNM des cancers thyroïdiens.

Classification TNM des cancers thyroïdiens	
Tumeur « T »	<p>Tx non évaluée</p> <p>T1 ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1a : < 1 cm - T1b : 1 à 2 cm - T1m : tumeur multifocale <p>T2 : 2 à 4 cm</p> <p>T3 : > 4 cm</p> <ul style="list-style-type: none"> - T3a : > 4 cm dans sa plus grande dimension mais limitée à la thyroïde - T3b : toute taille avec extension extra-thyroïdienne touchant seulement les muscles avoisinant la thyroïde <p>T4 : dépassant largement la capsule thyroïdienne</p> <ul style="list-style-type: none"> - T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent - T4b : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide.
Ganglions « N »	<p>NX : non évalué.</p> <p>N0 : absence de métastase dans les ganglions voisins.</p> <p>N1a : adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou .</p> <p>N1b : adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni-, bi- ou controlatérales ou médiastinales supérieures.</p>
Métastase « M »	<p>MX : La présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie.</p> <p>M0 : Pas de métastases.</p> <p>M1 : Métastases.</p>

Tableau 5 : Classification TNM des cancers thyroïdiens. (17)

Chapitre II

Annexe III : les propriétés des différents systèmes des retardateurs de flamme

	Mode d'action	Mode de vectorisation	Marché	Prospective
Dérivés halogénés	En phase gaz en piégeant les radicaux qui se forment durant la dégradation et sont à l'origine de la flamme et en limitant ainsi les produits d'oxydation	Émulsion et enduction aqueuse, additifs pour les polymères, additifs réactifs pour la polymérisation des époxy, de polyuréthanes	Électriques et Électrotechniques (toutes résines), Textiles, bâtiment (isolation), transport (automobile & transport de masse:)	Stabilisation des volumes des produits traditionnels progression maîtrisée des volumes pour les nouvelles substances
Hydroxyde métallique	En phase condensée dégradation endothermique qui capte l'énergie et refroidit le matériau	Charges pour les polymères	Câblerie pour les dérivés éthyléniques Thermodurcissables pour les applications transport de masse	50% des volumes actuellement. Progression maîtrisée des volumes
Phosphate Organique	En phase condensée: mais action mal discriminée. Cependant, rôle de promoteur de carbonisation mis en évidence	Charges pour les polymères, additifs partiellement réactifs pour la polymérisation des polyuréthanes	Électriques et électrotechniques : ABS, PC/ABS, PVC.. bâtiment – tissus enduits à base d PVC	Progression maîtrisée des volumes
	En phase condensée: sources acides qui réagissent sur les précurseurs de carbone en formant un bouclier phospho-carboné. Souvent associé à un agent gonflant afin de développer le meringuage sous contrainte thermique	Charges pour les polymères	Applications thermoplastiques et thermodurcissables dans les Matériels Électriques & Électrotechniques Câblerie	Progression importante des volumes

Tableau 6 : les propriétés des différents systèmes des retardateurs de flamme. (Groupement Technique Français Contre L'incendie).

Matériel et méthodes

Annexe IV : les questionnaires : le questionnaire électronique destiné pour les cas d'hypothyroïdie <https://docs.google.com/forms/d/1eQBDrQVTiDBI4bwLg5lCzHHX2N-L0bISFu8F2p5c72g/edit>

The screenshot shows a Google Forms interface. The title is "les effets des perturbateurs endocriniens sur la fonction thy". The form is in French and includes a header image of colorful candies. The main text of the questionnaire is as follows:

Rubrique 1 sur 7

les effets des perturbateurs endocriniens sur la

Dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude en pharmacie et vue la situation pandémique actuelle; nous vous prions de bien vouloir nous aider en remplissant et en partageant ce questionnaire qui nous aide a faire une enquête épidémiologique sert à définir l'impact de l'environnement , de l'alimentation et des différents produits utilisés quotidiennement sur la fonction thyroïdienne au niveau de la wilaya de Tizi-Ouzou . في إطار تحضير مذكرة التخرج في الصيدلة ونظرا لظروف الراهنة (وبداء كوفيد_19) نرجو منكم المساعدة في ملء و مشاركة هذه الاستمارة التي تساعدنا على القيام بتحقيق يسمح لنا بتحديد اثر المناخ التلوثية و مختلف المواد المستعملة على وظيفة الغدة الدرقية و هذا على مستوى ولاية تيزي وزو

NB: Nous tenons à vous rassurer que toutes les informations que vous mentionnez resteront anonymes et strictement confidentielles et ne seront utilisées que dans le seul cadre de notre étude. ملاحظة: نود ان نؤكد لك ان جميع المعلومات التي سنذكرها ستظل مجهولة الهوية و سرية للغاية و ان يتم استخدامها الا لغرض دراستنا فقط

Le questionnaire électronique destiné pour les témoins (personnes sains)

https://docs.google.com/forms/d/1YxFNSzz2QR6RZ8nKJRKNg_OboURkdUbVPAICFfYrRpU/edit

The screenshot shows a Google Forms interface. The title is "Questionnaire des personnes sains". The form is in French and includes a header image of graduates in caps and gowns. The main text of the questionnaire is as follows:

Rubrique 1 sur 6

L'intitulé de notre mémoire: les effets des

Dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude en pharmacie et vue la situation pandémique

Nom et Prénom/الاسم و القب: _____

Réponse courte _____

Questionnaire destiné pour les cas (format Word)

FICHE DE RENSEIGNEMENT

استمارة المعلومات

Informations personnels :

Nom et Prénom/ الاسم و اللقب :.....

Sexe/الجنس : femme/ امرأة homme/ رجل

Date et lieu de naissance / تاريخ ومكان الميلاد :.../...../.....

Statut matrimoniale / الحالة الاجتماعية : célibataire/ عازب marié/ متزوج divorcé/ مطلق

Lieu de résidence et depuis quand ? / مكان الإقامة الحالي و منذ متى ؟ :.....

Ancien lieu de résidence / مكان الإقامة السابق :.....

Profession actuelle ou ancienne dans le cas des retraites / المهنة الحالية أو السابقة في حالة التقاعد :
:.....

Lieu d'exercice de votre travail / مكان ممارسة عملك :.....

Les années d'expérience / سنوات العمل : 0_5 ans/ سنوات 5_10 ans/ سنوات 10_15 ans/ سنوات

Plus que 15 ans/ أكثر من

Histoire de la maladie thyroïdienne (hypothyroïdie) / تاريخ مرض الغدة الدرقية :

Date de première perturbation en hormone thyroïdienne / سنة أول اضطراب في هرمونات الغدة الدرقية :
:.....

Prise de LEVOTHYROX ? / أخذ دواء ليفوثيروكس ؟ : Oui/ نعم Non/ لا

Depuis quand ? / منذ متى ؟ :.....

Quel dosage ? / أي جرعة ؟ : 25 µg 50 µg 75 µg 100 µg Plus que 100µg

Au bout de combien de temps la TSH s'est normalisée ? / TSH صار طبيعي ؟ :
:.....

0_3 mois/ شهر 3_6 mois/ شهر 6_12 mois/ شهر Plus que 12 mois/ أكثر من

Antécédents personnels de / التاريخ الشخصي مع أمراض الغدة الدرقية : Goitre Nodule Thyroïdite

Autre :.....

Facteur de risque / عوامل الخطورة :

Tabagisme / التدخين : Oui/نعم Non/لا Passif (un membre de famille)/(سليمي(تدخين احد أفراد العائلة))

Nombre de cigarettes par jour / عدد السجائر في اليوم / :.....

Stress / القلق : Souvent/غالباً Parfois/أحياناً Rarement/نادراً Non, jamais/لا, أبداً

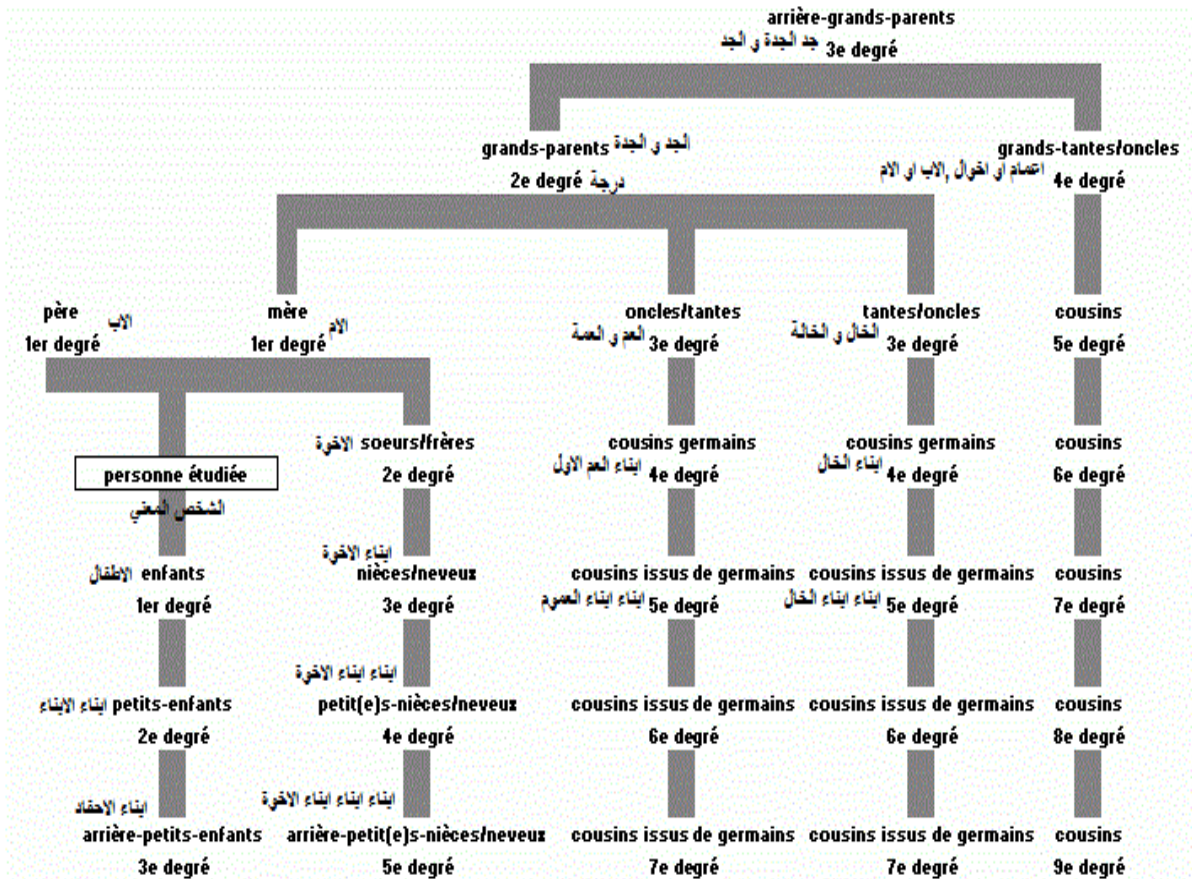
Poids et taille / الوزن و الطول / :.....

Antécédents familiaux de dysthyroïdies / حالات عائلية لأمراض الغدة الدرقية / : Oui/نعم Non/لا

Le type de dysthyroïdies (famille) / (العائلة) / Hypothyroïdie Hyperthyroïdie

Tumeur (cancer de la thyroïde) Goitre Aucun Autre :.....

Le lien de parente de malade / صلة القرابة مع مريض الغدة الدرقية / :



1 er degré/درجة 2eme degré/درجة 3eme degré/درجة 4eme degré/درجة

5eme degré/درجة 6eme degré/درجة 7eme degré/درجة 8eme degré/درجة

Etat nutritionnel/حالة التغذية :

Régime alimentaire(en pourcentage %) / الحمية الغذائية (بالنسبة %) :

	Non, jamais/أبدا, لا	00_25%	25_50%	50_75%	75_100%
Végétarien/نباتي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omnivore/مختلط	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consommation de sel iodé / استهلاك ملح معالج باليود : Souvent/غالبا Parfois/أحيانا Rarement/نادرا Non, jamais/أبدا, لا

La fréquence de consommation de ces aliments par semaine / نسبة استهلاك هذه المكولات بالأسبوع :

	00	1_2	3_4	5_6	Plus que 6
Brocoli/بروكلي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Choux/ملفوف	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Navet/اللفت	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oignon/بصل	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ail/الثوم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haricot/فاصوليا	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Œufs /بيض	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lait/حليب	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fromage/جبين	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La fréquence de consommation de ces aliments par mois / نسبة استهلاك هذه المكولات بالشهر :

	00	1_2	3_4	5_6	Plus que 6
La viande/اللحم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poissons/الأسماك	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crustacés/القشريات	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consommation de l'eau en %et la source de l'eau/ نسبة استهلاك المياه ومصدر المياه :

	Non, jamais/أبدا, لا	00_25%	25_50%	50_75%	75_100%
Robinet/الحنفية	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Source/المنبع	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minérale/معدني	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consommation des produits de conserve / استهلاك المعلبات : Oui/نعم Non/لا

Précisez l'aliment / حدد نوع المعلب :

	Souvent/غالبا	Parfois/أحيانا	Rarement/نادرا	Non, jamais/أبدا, لا
Tomate concentrée/مركز الطماطم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maïs/نرة	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Champignon/فطريات	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thon/تونة	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ananas/أناناس	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Confiture/مربى	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La fréquence de consommation du café par jour / نسبة استهلاك القهوة في اليوم : 00 1_2 3_4

5_6 plus de 6 tasses/أكثر من 6 أكواب

التعرض إلى مختلف المواد الكيميائية/ Expositions aux différentes substances chimiques

هل تقرأ مكونات المواد قبل شرائها؟/ Lisez-vous la composition des produits avant de les acheter ?

Oui/نعم Non/ لا

Utilisation du plastique pour la conservation des aliments / الاحتفاظ بالأغذية في أوعية بلاستيكية :

Oui/نعم Non/ لا

Utilisation de la micro-onde pour le réchauffement ou la décongélation des aliments / استعمال

لا، أبدا/ Non, jamais نادرا/ Rarement أحيانا/ Parfois غالبا/ Souvent : المايكروويف لتسخين وتذويب الأغذية

La nature des récipients choisis lors de l'utilisation de micro onde / نوعية الأوعية المستعملة عند استخدام

زجاج/ Verre بلاستيك/ Plastique : المايكروويف

Utilisation des produits d'entretiens ménagers / استعمال معدات التنظيف والصيانة المنزلية :

Souvent/ غالبا/ Parfois/ أحيانا/ Rarement/ نادرا/ Non, jamais/ لا، أبدا/

Eau de javel / ماء الجافيل	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquide vaisselle/ سائل الأواني	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Savon à lessive/ صابون غسيل الملابس	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insecticides/ مبيد الحشرات	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Désodorisants/ معطر الجو	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Utilisation des produits d'hygiène corporelle / استعمال مواد لنظافة الشخصية :

Souvent/ غالبا/ Parfois/ أحيانا/ Rarement/ نادرا/ Non, jamais/ لا، أبدا/

Shampoing/ شامبو	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gel douche/ غسول الجسم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déodorant/ مزيل الرائحة	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Savon pour le visage / صابون الوجه	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Habitation près des antenne-relais (exposition aux ondes électromagnétiques) / السكن بالقرب من هوائي

Oui/نعم Non/ لا : التتابع (التعرض للموجات الكهرومغناطيسي

Habitation près des lignes d'électricités de haute tension/ السكن بالقرب من الأسلاك الكهربائية عالية الضغط :

Oui/نعم Non/ لا

Combien de temps par jour vous utilisez les tablettes et les micro-ordinateurs (exposition aux rayons

UV) كم تستغرق من الوقت في اليوم عند استعمال اللوحات الالكترونية والحاسوب (التعرض للأشعة فوق بنفسجية)

15_30 min/ دقيقة 30 min _1 heure/ ساعة 1 heure _2 heure/ ساعة plus de 2heure/ أكثر من je ne les utilise pas/ لا استعملها

Utilisation accrue de téléphone portable / الاستعمال المفرط للهاتف النقال : Oui/نعم Non/ لا

Combien de temps passez-vous en communication au portable par jour ?/ كم من الوقت تستغرق في

15_30 min/ دقيقة 30 min _1 heure/ ساعة 1 heure _2 heure/ ساعة plus de 2 heure/ أكثر من je ne communique pas/ لا اتصل

Présence permanente du téléphone portable à côté de vous / ترك الهاتف النقال بجانبك :

La nuit/ الليل Le jour/ النهار Jour et nuit/ ليل و نهار

Pathologies associées / الأمراض المرتبطة :

Existence d'une pathologie cardiovasculaire associée / وجود أمراض القلب و الأوعية الدموية : Oui/نعم

Non/لا

Si oui la quelle ? / إذا نعم ما هي؟ : Diabète/السكري Hyper cholestérolémie/ارتفاع الكوليسترول

Hyper tension artérielle/ارتفاع ضغط الدم Autre :.....

Traitement par certains médicaments tels que / العلاج ببعض الأدوية : Amiodarone (TRIAZONE ® ;

CORDARONE ® ; AMIOCARDONE ®...ect.) Phénytoïne(DI-HYDAN ®...ect) Rien

Date de début de traitement / تاريخ بداية استعمال هاته الأدوية :

Prise des traitements hormonaux / اخذ أدوية الهرمونات / Oui/نعم Non/لا

Si oui, lesquels? / إذا نعم ما هي؟ /

Depuis quand? / منذ متى /

Vous avez fait des radios ou scanners le long de votre vie? / هل خضعت إلي الأشعة و التصوير الطبي؟ /

Oui/نعم Non/لا

Si oui lesquels ?, Combien de fois? / إذا نعم ما هي؟, كم من مرة ؟ /

	00	1_2	3_4	5_6	plus que 6 fois/ أكثر من 6
Télé thorax/ تصوير الصدر	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radio dentaires/ تصوير الأسنان	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IRM scanner/ تصوير مقطعي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laser (yeux)/ ليزر العين	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mammographie/ التصوير للثدي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avez-vous déjà fait une radiothérapie pour traiter un cancer? / هل خضعت لمعالجة السرطان بالأشعة؟ /

Oui/نعم Non/لا

Si oui ; A quel âge? / في أي عمر؟ / 0-15 ans 15-25 ans 25-35 ans 35-45 ans au-delà

de 45 ans/45 سنة فما فوق

Spéciale femme / خاص بالنساء :

Utilisez-vous le maquillage / هل تستعملين مساحيق التجميل / Souvent/غالبا Parfois/أحيانا

Rarement/نادر Non, jamais/لا أبدا

Teintez-vous vos cheveux ? / هل تقومين بصباغة الشعر؟ / Oui/نعم Non/لا

Si oui, combien de fois par an ? / إذا نعم كم مرة في العام؟ / 1_2 4_3 5_6 Plus que 6 fois
par an/أكثر من 6مرات في العام

Age des premières règles / دورة شهرية :

Cycle régulier / دورة منتظمة / Oui/نعم Non/لا

Statut de ménopause / سن اليأس / Oui/نعم Non/لا

Prise des contraceptifs (pilule) / اخذ موانع الحمل / Oui/نعم Non/لا

Quels sont les contraceptifs utilisés et depuis quand? / ما هي موانع الحمل المستعملة و منذ متى تستعمل /

.....

Nombre de grossesse à terme / عدد مرات الحمل /

Nombre de fausses couches / عدد مرات الإجهاض /

Avez-vous allaité vos enfants? / هل قمت بإرضاع أولادك؟ / Oui/نعم Non/لا

Nombre de mois d'allaitement / عدد الأشهر الرضاعة /

Questionnaire destiné pour les témoins (format Word)

FICHE DE RENSEIGNEMENT

استمارة المعلومات

Informations personnels :

Nom et Prénom/ الاسم و اللقب :.....

Sexe/الجنس : femme/ امرأة homme/ رجل

Date et lieu de naissance / تاريخ ومكان الميلاد :.../.../.....à.....

Statut matrimoniale / الحالة الاجتماعية : célibataire/ عازب marié/ متزوج divorcé/ مطلق

Lieu de résidence et depuis quand ? / مكان الإقامة الحالي و منذ متى ؟ :.....

Ancien lieu de résidence / مكان الإقامة السابق :.....

Profession actuelle ou ancienne dans le cas des retraites / المهنة الحالية أو السابقة في حالة التقاعد /

:.....

Lieu d'exercice de votre travail / مكان ممارسة عملك :.....

Les années d'expérience / سنوات العمل : 0_5 ans/ سنوات 5_10 ans/ سنوات 10_15 ans/ سنوات

Plus que 15 ans/ أكثر من

Facteur de risque / عوامل الخطورة :

Tabagisme / التدخين : Oui/نعم Non/لا Passif (un membre de famille)/(سليمي/تدخين احد أفراد العائلة)

Nombre de cigarettes par jour / عدد السجائر في اليوم :

Stress / القلق : Souvent/غالباً Parfois/أحياناً Rarement/نادراً Non, jamais/لا أبداً

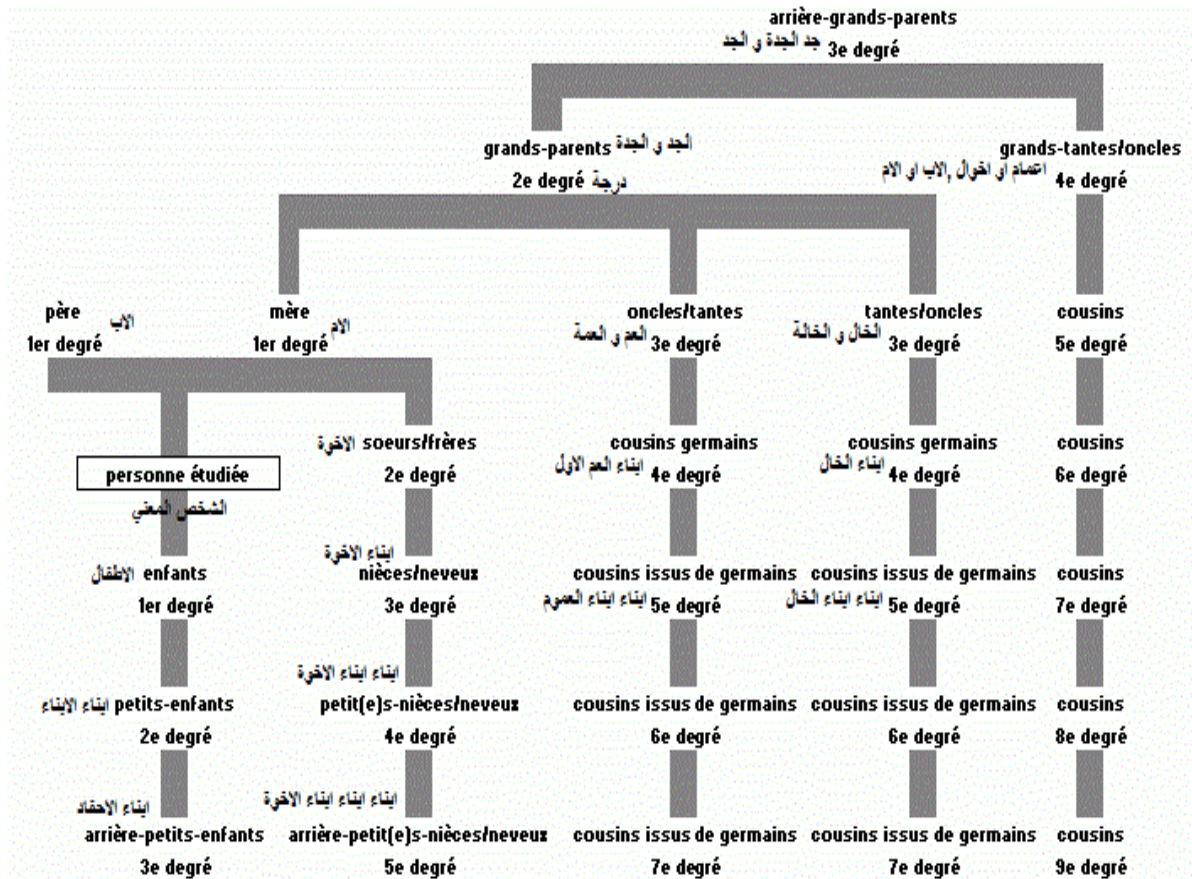
Poids et taille / الوزن و الطول :

Antécédents familiaux de dysthyroïdies / حالات عائلية لأمراض الغدة الدرقية : Oui/نعم Non/لا

Le type de dysthyroïdies (famille) / أنواع مرض الغدة الدرقية (العائلة) : Hypothyroïdie Hyperthyroïdie

Tumeur (cancer de la thyroïde) Goitre Aucun Autre :

Le lien de parente de malade / صلة القرابة مع مريض الغدة الدرقية :



1 er degré/درجة 2eme degré/درجة 3eme degré/درجة 4eme degré/درجة

5eme degré/درجة 6eme degré/درجة 7eme degré/درجة 8eme degré/درجة

Etat nutritionnel/حالة التغذية :

Régime alimentaire(en pourcentage %) / الحمية الغذائية (بالنسبة %):

	Non, jamais/أبدا, لا	00_25%	25_50%	50_75%	75_100%
Végétarien/نباتي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omnivore/مختلط	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consommation de sel iodé / استهلاك ملح معالج باليود : Souvent/غالبا Parfois/أحيانا Rarement/نادر Non, jamais/أبدا, لا

La fréquence de consommation de ces aliments par semaine / نسبة استهلاك هذه المأكولات بالأسبوع :

	00	1_2	3_4	5_6	Plus que 6
Brocoli/بروكلي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Choux/ملفوف	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Navet/اللفت	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oignon/بصل	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ail/الثوم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haricot/فاصوليا	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Œufs /بيض	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lait/حليب	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fromage/جبين	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La fréquence de consommation de ces aliments par mois / نسبة استهلاك هذه المأكولات بالشهر :

	00	1_2	3_4	5_6	Plus que 6
La viande/اللحم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poissons/الأسماك	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crustacés/القشريات	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consommation de l'eau en %et la source de l'eau/ نسبة استهلاك المياه ومصدر المياه :

	Non, jamais/أبدا, لا	00_25%	25_50%	50_75%	75_100%
Robinet/الحنفية	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Source/المنبع	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minérale/معدني	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consommation des produits de conserve / استهلاك المعلبات : Oui/نعم Non/لا

Précisez l'aliment / حدد نوع المعلب :

	Souvent/غالبا	Parfois/أحيانا	Rarement/نادر	Non, jamais/أبدا, لا
Tomate concentrée/مركز الطماطم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maïs/نرة	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Champignon/فطريات	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thon/تونة	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ananas/أناناس	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Confiture/مربى	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La fréquence de consommation du café par jour / نسبة استهلاك القهوة في اليوم : 00 1_2 3_4

5_6 plus de 6 tasses/أكثر من 6 أكواب

التعرض إلى مختلف المواد الكيميائية/Expositions aux différentes substances chimiques

هل تقرأ مكونات المواد قبل شرائها؟/ Lisez-vous la composition des produits avant de les acheter ?

Oui/نعم Non/لا

Utilisation du plastique pour la conservation des aliments / الاحتفاظ بالأغذية في أوعية بلاستيكية :

Oui/نعم Non/لا

Utilisation de la micro-onde pour le réchauffement ou la décongélation des aliments / استعمال

لا، أبدا/ Non, jamais نادرا/ Rarement أحيانا/ Parfois غالبا/ Souvent : المايكروويف لتسخين وتذويب الأغذية

La nature des récipients choisis lors de l'utilisation de micro onde / نوعية الأوعية المستعملة عند استخدام

زجاج/ Verre بلاستيك/ Plastique : المايكروويف

Utilisation des produits d'entretiens ménagers / استعمال معدات التنظيف والصيانة المنزلية :

Souvent/غالبا Parfois/أحيانا Rarement/نادرا Non, jamais/أبدا، لا

Eau de javel / ماء الجافيل	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liquide vaisselle/ سائل الأواني	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Savon à lessive/ صابون غسيل الملابس	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insecticides/ مبيد الحشرات	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Désodorisants/ معطر الجو	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Utilisation des produits d'hygiène corporelle / استعمال مواد لنظافة الشخصية :

Souvent/غالبا Parfois/أحيانا Rarement/نادرا Non, jamais/أبدا، لا

Shampooing/ شامبو	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gel douche/ غسول الجسم	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déodorant/ مزيل الرائحة	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Savon pour le visage / صابون الوجه	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Habitation près des antenne-relais (exposition aux ondes électromagnétiques) / السكن بالقرب من هوائي

Oui/نعم Non/لا : التتابع (التعرض للموجات الكهرومغناطيسي

Habitation près des lignes d'électricités de haute tension/ السكن بالقرب من الأسلاك الكهربائية عالية الضغط :

Oui/نعم Non/لا

Combien de temps par jour vous utilisez les tablettes et les micro-ordinateurs (exposition aux rayons

UV) كم تستغرق من الوقت في اليوم عند استعمال اللوحات الالكترونية والحاسوب (التعرض للأشعة فوق بنفسجية)

15_30 min/ دقيقة 30 min _1 heure/ ساعة 1 heure _2 heure/ ساعة plus de 2heure/ أكثر من je ne les utilise pas/ لا استعملها

Utilisation accrue de téléphone portable / الاستعمال المفرط للهاتف النقال : Oui/نعم Non/لا

Combien de temps passez-vous en communication au portable par jour ?/ كم من الوقت تستغرق في

15_30 min/ دقيقة 30 min _1 heure/ ساعة 1 heure _2 heure/ ساعة plus de 2 heures/ أكثر من je ne communique pas/ لا اتصل

Présence permanente du téléphone portable à côté de vous / ترك الهاتف النقال بجانبك :

La nuit/ الليل Le jour/ النهار Jour et nuit/ ليل و نهار

Pathologies associées / الأمراض المرتبطة :

Traitement par certains médicaments tels que / العلاج ببعض الأدوية : Amiodarone (TRIAXONE ® ;

CORDARONE ® ; AMIOCARDONE ®...ect.) Phénytoïne(DI-HYDAN ®...ect) Rien

Date de début de traitement / تاريخ بداية استعماله الأدوية :

Prise des traitements hormonaux / اخذ أدوية الهرمونات / Oui/نعم Non/لا

Si oui, lesquels? / إذا نعم، ما هي؟ /

Depuis quand? / منذ متى /

Vous avez fait des radios ou scanners le long de votre vie? / هل خضعت إلى الأشعة والتصوير الطبي؟ /

Oui/نعم Non/لا

Si oui lesquels ?, Combien de fois? / إذا نعم ما هي؟، كم من مرة؟ /

	00	1_2	3_4	5_6	plus que 6 fois / أكثر من
Télé thorax / تصوير الصدر	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radio dentaires / تصوير الأسنان	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IRM scanner / تصوير مقطعي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laser (yeux) / ليزر العين	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mammographie / التصوير للثدي	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Avez-vous déjà fait une radiothérapie pour traiter un cancer? / هل خضعت لمعالجة السرطان بالأشعة؟ /

Oui/نعم Non/لا

Si oui ; A quel âge? / في أي عمر؟ / 0-15 ans 15-25 ans 25-35 ans 35-45 ans au-delà de 45 ans / سنة فما فوق /45

Spéciale femme / خاص بالنساء :

Utilisez-vous le maquillage / هل تستعملين مساحيق التجميل / Souvent/ غالبا Parfois/ أحيانا

Rarement/ نادرا Non, jamais/ لا, أبدا

Teintez-vous vos cheveux ? / هل تقومين بصباغة الشعر؟ / Oui/ نعم Non/ لا

Si oui, combien de fois par an ? / إذا نعم كم من مرة في العام؟ / 1_2 4_3 5_6 Plus que 6 fois
par an/ أكثر من 6 مرات في العام

Age des premières règles / عمر أول دورة شهرية /

Cycle régulier / دورة منتظمة / Oui/ نعم Non/ لا

Statut de ménopause / سن اليأس / Oui/ نعم Non/ لا

Prise des contraceptifs (pilule) / اخذ موانع الحمل / Oui/ نعم Non/ لا

Quels sont les contraceptifs utilisés et depuis quand? / ما هي موانع الحمل المستخدمة و منذ متى تستعمل /

Nombre de grossesse à terme / عدد مرات الحمل /

Nombre de fausses couches / عدد مرات الإجهاض /

Avez-vous allaité vos enfants? / هل قمت بإرضاع أولادك؟ / Oui/ نعم Non/ لا

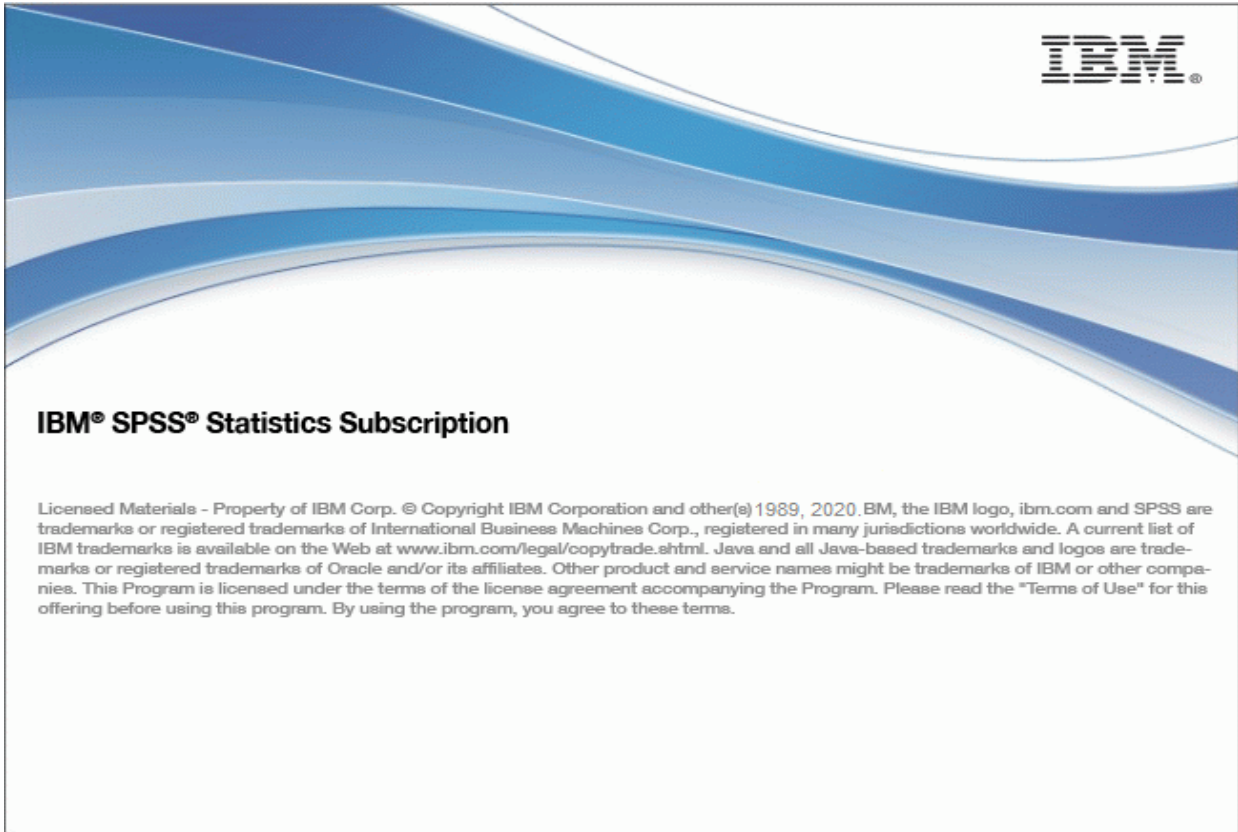
Nombre de mois d'allaitement / عدد الأشهر الرضاعة /

Annexe V: Classification de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (kg/m²) (OMS, 2018).

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

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

Annexe VI :



IBM® SPSS® Statistics Subscription

Licensed Materials - Property of IBM Corp. © Copyright IBM Corporation and other(s) 1989, 2020. IBM, the IBM logo, ibm.com and SPSS are trademarks or registered trademarks of International Business Machines Corp., registered in many jurisdictions worldwide. A current list of IBM trademarks is available on the Web at www.ibm.com/legal/copytrade.shtml. Java and all Java-based trademarks and logos are trademarks or registered trademarks of Oracle and/or its affiliates. Other product and service names might be trademarks of IBM or other companies. This Program is licensed under the terms of the license agreement accompanying the Program. Please read the "Terms of Use" for this offering before using this program. By using the program, you agree to these terms.

Donnee.sav [Jeu_de_données1] - IBM SPSS Statistics Editeur de données

Fichier Edition Affichage Données Transformer Analyse Graphiques Utilitaires Extensions Fenêtre Aide

Visible : 159 variables sur 159

	sexe	statutmatr	lieuresid	lieueresid	ancienlieu	changem	profession	profession	lieutravail	experience	date1partur	PriseLEV	dateprise	dose	temptshn	ar
1	feminin	marie tizi ouzou	urbain	Alger		OUI	toxicologue	Sante	CHU tiziou...	10_15 ans	2018	OUI	2018	50	0_3 mois	TI
2	feminin	marie tizi ouzou	urbain	Mekla		OUI	Professeur	education	tizi ouzou	Plus que 1...	2014	OUI	2015	Plus que 100	3_6 mois	
3	feminin	marie tizi ouzou	urbain	tizi ouzou		NON	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	2018	OUI	2018	25	3_6 mois	
4	feminin	celibataire	oued aissi	rurale	oued aissi	NON	lyceenne	education	tizi ouzou	0_5 ans	2016	OUI	2018	100	3_6 mois	
5	feminin	celibataire	draa el miz...	rurale	draa el miz...	NON	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	5_10 ans	2014	OUI	2015	50	3_6 mois	TI
6	feminin	marie	Tadmait	rurale	Tirmitine	OUI	Sans prof...	Sans prof...	Tadmait	Plus que 1...	2006	OUI	2007	Plus que 100	0_3 mois	
7	feminin	marie tizi ouzou	urbain	ait yahia m...		OUI	superviseur	Administra...	draa el miz...	Plus que 1...	2000	OUI	2000	Plus que 100	Plus que 1...	
8	feminin	celibataire	Ain El Ha...	rurale	Ain El Ha...	NON	Sans prof...	Sans prof...	Ain El Ha...	Plus que 1...	2012	OUI	2012	100	Plus que 1...	
9	feminin	marie	SID ALI B...	rurale	SID ALI B...	NON	Sans prof...	Sans prof...	SID ALI B...	Plus que 1...	1990	OUI	1990	Plus que 100	Plus que 1...	
10	feminin	marie	Tadmait	rurale	Tirmitine	OUI	Sans prof...	Sans prof...	Tadmait	Plus que 1...	2000	OUI	2015	100	3_6 mois	
11	feminin	marie tizi ouzou	urbain	tizi ouzou		NON	Sans prof...	Sans prof...	tizi ouzou	Plus que 1...	2007	OUI	2007	Plus que 100	0_3 mois	
12	feminin	marie	Ain El Ha...	rurale	Ain El Ha...	NON	Sans prof...	Sans prof...	Ain El Ha...	Plus que 1...	2010	OUI	2010	100	0_3 mois	
13	feminin	marie	Tadmait	rurale	Tadmait	NON	Sans prof...	Sans prof...	Tadmait	Plus que 1...	2016	OUI	2018	75	0_3 mois	
14	feminin	celibataire	Tirmitine	rurale	Tirmitine	NON	Sans prof...	Sans prof...	Tirmitine	Plus que 1...	2002	OUI	2002	100	Plus que 1...	
15	feminin	marie	Ain zaouia	rurale	bonouh	OUI	Sans prof...	Sans prof...	Ain zaouia	Plus que 1...	2000	OUI	2000	50	3_6 mois	
16	feminin	marie	Tadmait	rurale	Tadmait	NON	Sans prof...	Sans prof...	Tadmait	Plus que 1...	2008	OUI	2008	25	0_3 mois	
17	feminin	marie tizi ouzou	urbain	Maatkas		OUI	Sans prof...	Sans prof...	tizi ouzou	Plus que 1...	2004	OUI	2006	100	Plus que 1...	
18	feminin	marie tizi ouzou	urbain	tizi ouzou		NON	Sans prof...	Sans prof...	tizi ouzou	Plus que 1...	2015	OUI	2015	50	6_12 mois	TI
19	feminin	divorce	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	technicien...	Sante	CHU tiziou...	5_10 ans	2004	OUI	2004	Plus que 100	Plus que 1...	
20	feminin	marie	Draa ben k...	rurale	tigzirt	OUI	medecin	Sante	tigzirt	Plus que 1...	1980	OUI	1981	100	0_3 mois	
21	feminin	marie tizi ouzou	urbain	tizi ouzou		NON	Biologiste	Sante	CHU tiziou...	5_10 ans	2019	OUI	2019	50	0_3 mois	

Vue de données | Vue des variables

Le processeur IBM SPSS Statistics est prêt. Unicode - Actif

Donnees.sav [Jeu_de_donnees1] - IBM SPSS Statistics Editeur de données

Visible : 159 variables sur 159

	castemoi n	datenaiss ance	Age	agee	sexe	statutmat r	lieuresid lieuresid	lieudesi dence	ancienlieu resid	changem entdulieu deresiden.	professio n	professio n	lieutravail	experie nce	date1pert ur	PriseL OTHY
102	temoin	09.11.59	60	51-60	feminin	marie	Sidi naman	rurale	Sidi naman	NON	Sans prof...	Sans prof...	tizi ouzou	Plus que 1...	0	N
103	temoin	08.02.89	31	31-40	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	technicien...	Sante	CHU tiziou...	5_10 ans	0	N
104	temoin	29.07.96	24	20-30	feminin	celibataire	tizi ouzou	urbain	Azeffoun	OUI	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	0	N
105	temoin	25.05.99	21	20-30	feminin	celibataire	draa el miz...	rurale	draa el miz...	NON	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	0	N
106	temoin	21.03.59	61	61-70	masculin	marie	Beni douala	rurale	Beni douala	NON	Sans prof...	Sans prof...	Beni douala	Plus que 1...	0	N
107	temoin	18.12.88	31	31-40	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	Biologiste	Sante	CHU tiziou...	5_10 ans	0	N
108	temoin	21.05.88	32	31-40	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	assistante	Enseignan...	tizi ouzou	5_10 ans	0	N
109	temoin	01.07.95	25	20-30	feminin	celibataire	tizi ouzou	urbain	Makla	OUI	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	0	N
110	temoin	10.02.79	41	41-50	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	draa el miz...	OUI	caissiere	Administra...	tizi ouzou	5_10 ans	0	N
111	temoin	15.04.65	55	51-60	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	bonouh	OUI	Sans prof...	Sans prof...	Ain zaouia	Plus que 1...	0	N
112	temoin	28.10.58	61	61-70	masculin	marie	tizi ouzou	urbain	Ouaguenoun	OUI	Maçon	travail libre	Ouaguenoun	Plus que 1...	0	N
113	temoin	11.10.70	49	41-50	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	Sans prof...	Sans prof...	tizi ouzou	Plus que 1...	0	N
114	temoin	02.10.97	22	20-30	feminin	celibataire	tizi ouzou	urbain	Bouzegeune	OUI	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	0	N
115	temoin	20.08.89	30	20-30	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	ait yahia m...	OUI	superviseur	Administra...	draa el miz...	0_5 ans	0	N
116	temoin	28.07.92	28	20-30	feminin	celibataire	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	0	N
117	temoin	10.07.86	34	31-40	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	Draa ben k...	OUI	Fonctionna...	Administra...	tizi ouzou	5_10 ans	0	N
118	temoin	12.09.90	29	20-30	masculin	celibataire	tizi ouzou	urbain	Ain El Ha...	OUI	Sans prof...	Sans prof...	tizi ouzou	Plus que 1...	0	N
119	temoin	08.11.88	30	20-30	feminin	marie	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	secrtaire	Administra...	tizi ouzou	5_10 ans	0	N
120	temoin	04.12.96	22	20-30	feminin	celibataire	tizi ouzou	urbain	tizi ouzou	NON	etudiante	Enseignan...	tizi ouzou	0_5 ans	0	N
121																
122																

Vue de données | Vue des variables

Le processeur IBM SPSS Statistics est prêt. Unicode : Activé

Annexe VII : le tableau de contingence et le calcul de l'odds ratio

Odds Ratio (OR)

	Cas	Témoins	Total
Exposés	a	b	a + b
Non exposés	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

$$OR = (a/c) / (b/d)$$

$$= (a*d) / (b*c)$$

Résumé

La thyroïde est sans doute la glande endocrine la plus vulnérable aux modifications de son environnement. La fonction thyroïdienne peut être affectée par des facteurs naturels présents normalement dans l'environnement, comme l'iode ou les phyto-goïtrogènes, et par des facteurs synthétiques, administrés sciemment, comme certains médicaments, ou de manière non intentionnelle mais ubiquitaire par les produits qui contaminent l'environnement. La prévalence des maladies de la glande thyroïde varie d'un pays à un autre. En Algérie aussi, on connaît, ces dernières années, une recrudescence des pathologies thyroïdiennes plus au moins significative.

Afin de connaître et comprendre les causes environnementales agissant comme facteurs de risque qui pourraient altérer le fonctionnement thyroïdien, nous avons réalisé une enquête qui consiste en un recueil de données dans la wilaya de Tizi Ouzou à partir d'un questionnaire épidémiologique et une étude cas-témoin qui montre une association positive entre le risque des hypothyroïdies et le poids (IMC), la présence des antécédents familiaux d'une pathologie thyroïdienne, le régime alimentaire, la consommation du sel et des crustacés, la consommation de l'eau du robinet, l'utilisation de la matière plastique dans le réchauffement des aliments au micro-onde, la prise d'un traitement hormonale et l'utilisation accrue du téléphone portable, avec évaluation du niveau du risque pour chaque facteur. Grâce à des outils simples nous avons étayé la relation étroite entre l'environnement et les pathologies thyroïdiennes. L'impact socioéconomique potentiel impose de s'intéresser activement à ce problème et de trouver des solutions dans un contexte multidisciplinaire.

Mots clés : Thyroïde, dysfonctionnement, facteur de risque.

Abstract

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

In order to know and understand the environmental causes acting as risk factors which may alter the thyroid function, we carried out a study which was conducted by collecting data at the region of Tizi-Ouzou through epidemiological questionnaire and a case-control study.

The survey shows a positive association between the risk of hypothyroidism and weight (BMI), Family history of thyroid pathology, vegan diet, salt and crustacean consumption, tap water consumption, the hormonal therapy, the use of mobile phone. With the evaluation of risk level for every factor. Through simple tools we have examined the link between the environment and hypothyroidism. The potential socio-economic impact makes it necessary to take an active interest in this problem and to find solutions in a multidisciplinary context.

Keywords: Thyroid, dysfunction, risk factors