

Affections neurologiques et endémie goitreuse : analyse comparative de deux provinces du Togo.

A. A. K. Balogou (1), A. Doh (2) & K. E. Grunitzky (1)

(1) Service de neurologie, CHUCampus, BP 30284, Lomé, Togo. E-mail (A.A.K.Balogou) : abalogou@syfed.tg.refer.org

(2) Centre régional de recherche en alimentation et nutrition, BP 7980, Lomé, Togo.

Manuscrit n°2279. "Santé publique". Reçu le 27 février 2001. Accepté le 1er octobre 2001.

Summary: Neurological disorders and endemic goitre: a comparative analysis of two districts of Togo.

Neurological diseases are one of the main causes of high mortality and morbidity in developing countries. The prevention of these diseases is possible if they are well known. The purpose of this study was to evaluate the prevalence and the distribution of the main neurological affections in two rural districts. WHO research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries was used by the same staff. The first survey was conducted in Kloto from July to August 1989 on 19241 inhabitants and the second in Akébou from January to February 1995 on 4182 subjects. Akébou was known as endemic goiter district. The prevalence of epilepsy was 12.3% in Kloto and 13.1% in Akébou. That of stroke was 2.4% in Kloto versus 1.7% in Akébou. The prevalence of Parkinson's disease was 0.2% in Kloto and 0.2% in Akébou. That of psychomotor retardation was 3.2% in Kloto versus 8.1% in Akébou. The prevalence of neurological cretinism was 97% while that of myxoedematous cretinism was 31% in Akébou. Apart from neurological disease, the prevalence of goitre was 43% in females and 26,1% in males in Akébou. Mental retardation and cretinism were frequent in Akébou, a district endemic for goitre. Besides stroke and febrile convulsions which predominated in Kloto, the main neurological disorders were most prevalent in Akébou.

Community based care for epilepsy is provided in these districts as is the prevention of iodine deficiency in the Akébou district with the intention of reducing neurological affections.

Résumé :

Deux enquêtes épidémiologiques neurologiques ont été menées dans deux provinces du Togo dont l'une est connue pour être une zone d'endémie goitreuse. Ces enquêtes avaient pour but d'évaluer la prévalence des principales affections neurologiques en milieu rural.

Le protocole retenu est celui proposé par l'Organisation mondiale de la santé. La première étude a eu lieu de juin à août 1989 et a porté sur 19241 habitants. La seconde s'est déroulée de janvier à février 1995 sur 4182 habitants. Ces deux études conduites par la même équipe avec le même protocole permettent de comparer la prévalence des affections neurologiques dans les deux provinces de la même région.

La prévalence de l'épilepsie est élevée, 12,3% dans le Kloto et 13,1% dans l'Akébou où sévit la carence en iode. La prévalence des accidents vasculaires cérébraux est de 2,4% dans le Kloto versus 1,7% dans l'Akébou. Celle de la maladie de PARKINSON est de 0,2% dans le Kloto et 0,2% dans l'Akébou. Celle du retard psychomoteur est estimée à 3,2% dans le Kloto versus 8,1% dans l'Akébou. La prévalence du crétinisme neurologique est de 97% et celle du crétinisme myxoédémateux 31% dans l'Akébou. Toujours dans cette province, la prévalence du goitre est de 43% chez les sujets de sexe féminin et de 26,1% chez ceux du sexe masculin. Les anomalies irréversibles du système nerveux, créées par la carence en iode, seraient à l'origine de la différence entre nos deux provinces. Le retard psychomoteur et le crétinisme demeurent l'apanage des milieux où sévit le déficit en iode. La différence pour ces affections est significative. En dehors de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des convulsions fébriles qui prédominent dans le Kloto, toutes les autres principales affections neurologiques prédominent dans l'Akébou. Une prise en charge à base communautaire de l'épilepsie dans les deux provinces et des troubles dus à la carence en iode par l'huile iodée et le sel iodé dans l'Akébou sont actuellement en cours et devraient permettre de réduire la prévalence de ces affections neurologiques.

neurological affection
iodine deficiency
Akébou
Kloto
Togo
Sub-Saharan Africa

affection neurologique
carence en iode
Akébou
Kloto
Togo
Afrique intertropicale

Introduction

En Afrique au sud du Sahara, le nombre réduit de neurologues et les difficultés à obtenir les données de base sur les indicateurs de santé sont des facteurs qui limitent la connais-

sance de la distribution des maladies neurologiques dans ces populations. Des données précises et quantifiées sur les problèmes de santé dans ces communautés sont pourtant nécessaires pour la mise en place d'une politique de santé. C'est ainsi qu'au Togo, deux enquêtes épidémiologiques ont été menées dans la

région des plateaux, afin de déterminer la prévalence des affections neurologiques dans une zone connue d'endémie goitreuse (Akébou) et dans l'autre où il n'existe pas de carence en iode (Kloto). L'iode est un oligo-élément indispensable à la vie et à la fabrication des hormones thyroïdiennes (15). Ces dernières

jouent un rôle important dans la maturité du système nerveux, sur la croissance et dans divers métabolismes de base (lipides, glucides, protides et eau). Les besoins en iode estimés entre 150 et 200 µg/jour sont apportés par l'alimentation (légumes, poissons, sel de table), l'eau et même l'air. Lorsque ces besoins physiologiques ne sont pas couverts, il se développe, en dehors du goitre un crétinisme endémique, une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité périnatale et infantile (8, 9, 11, 15, 16).

giques ne sont pas couverts, il se développe, en dehors du goitre un crétinisme endémique, une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité périnatale et infantile (8, 9, 11, 15, 16).

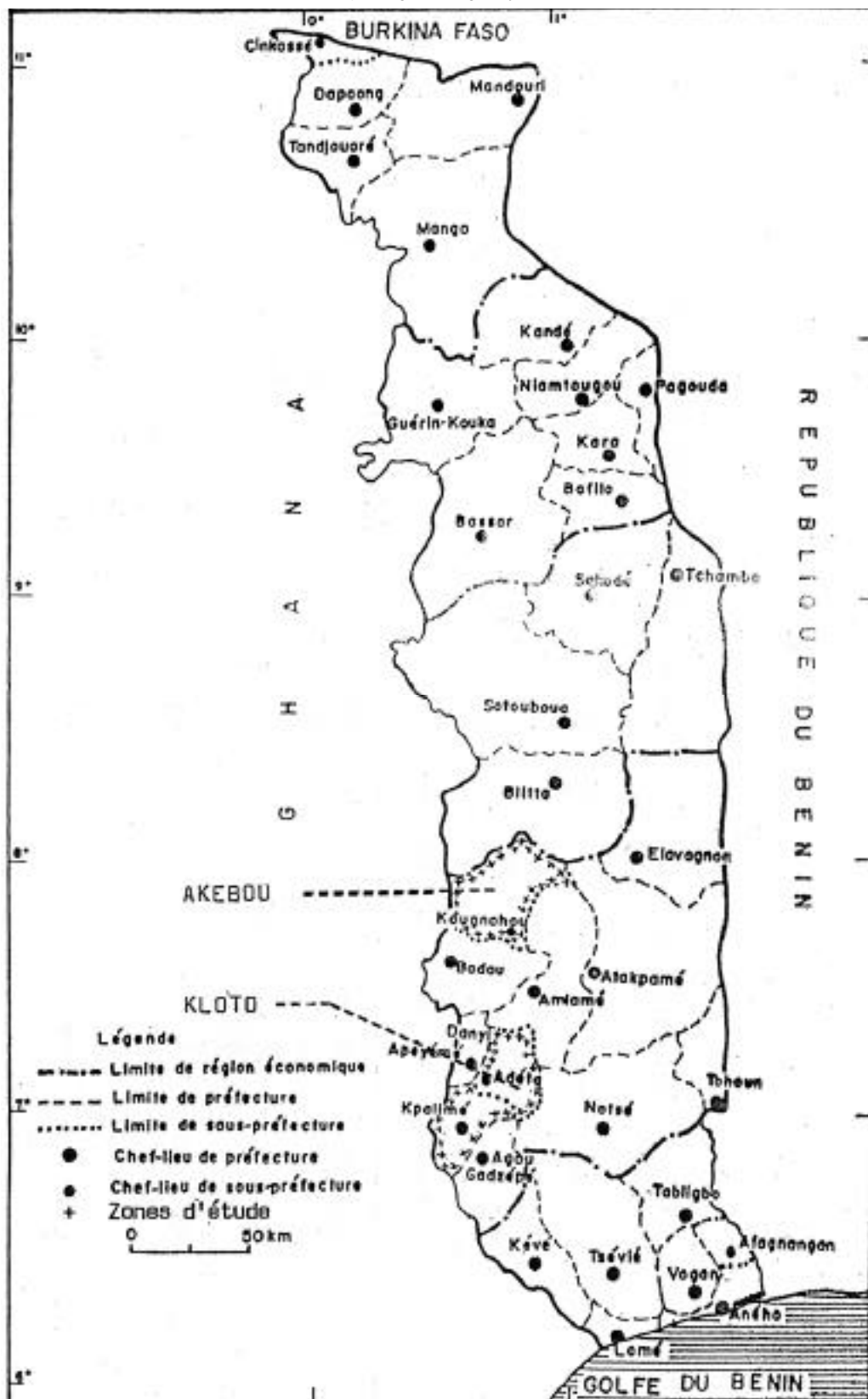
Méthodologie

La première étude a été réalisée en juillet - août 1989 dans le Kloto, zone de plaines et de collines située au sud - ouest du Togo à environ 120 km du littoral (figure 1). La seconde a eu lieu dans l'Akébou en janvier - février 1995. L'Akébou, d'accès difficile, situé à 170 km du littoral dans les monts Akposso qui culminent à 936 m, est connu comme zone où sévit la déficience en iode (1). L'eau utilisée par la population provient des rivières et des ruisseaux. Le sel en grain non iodé était le seul consommé par toute la population et représente parfois une denrée rare. La pauvreté de la teneur du sol en iode dans ces régions, associée à la consommation du manioc, connu comme un facteur de déperdition d'iode, expliquent l'importance du goitre endémique (1, 2, 5)

Le Kloto et l'Akébou sont situés dans la région des plateaux. Dans cette région, le climat est de type sub-équatorial avec une grande pluviométrie (1700 mm/an). La végétation est dense, l'économie repose sur les cultures de rentes (café, cacao, palmiste) et des cultures destinées à la consommation locale (maïs,

Figure 1.

Carte du Togo montrant les zones d'étude.
Map of Togo showing study areas.



igname, légumineuses et fruits). Il s'agit d'enquêtes exhaustives, porte à porte, utilisant le protocole proposé par l'OMS pour la recherche des principales affections neurologiques dans les PVD (12).

Le principe de l'enquête est basé sur une stratégie en trois phases. La première phase a concerné le recensement. Il a été conduit avec la participation des responsables traditionnels et notables des villages. La deuxième phase a concerné le dépistage. Un groupe de médecins (22 pour le Kloto et 12 pour l'Akébou) de la même équipe, composé de neurologues, de pédiatres, de généralistes et de personnels paramédicaux, ont participé aux enquêtes. Elles ont été dirigées par un médecin neurologue et supervisées par le chef du service de neurologie de Lomé.

Chaque habitant de ces villages (25 villages pour le Kloto, 6 pour l'Akébou) a été soumis au protocole permettant le dépistage des affections neurologiques et du crétinisme. Dans l'Akébou, la recherche du goitre et sa classification ont été faites selon les recommandations de l'OMS (2, 9, 10, 14, 15). Le terme goitre désigne une hypertrophie de la glande thyroïdienne considérée comme anormale. Nous avons classé le goitre en quatre stades. Le stade 0 signifie absence de goitre. Le stade I correspond au goitre palpable, mais invisible si le cou est en position normale. Ce stade comporte le stade IA correspondant au goitre invisible, même si le cou est en hyperextension et le stade IB qui correspond au goitre visible si le cou est en extension. Le stade II désigne le goitre visible, le cou étant en position normale et le stade III correspond au goitre volumineux reconnaissable à distance. Pour la palpation du goitre, l'examineur se met debout derrière le sujet assis. Il doit palper la région cervicale antérieure en l'entourant des deux mains dont les médius se rejoignent sur la ligne médiane antérieure. Il doit repérer les cartilages thyroïde et cricoïde et la fourchette sternale et chercher le corps thyroïde juste au-dessous du cartilage cricoïde sur les faces antérieure et latérales de la trachée. Il doit demander au patient de déglutir car la glande fixée à l'axe trachéo-laryngé s'élève lors des mouvements de déglutition. Cette ascension est caractéristique, permettant de s'assurer qu'on palpe bien le corps thyroïde et d'apprécier les deux lobes inférieurs.

Au cours de la troisième phase, les sujets suspects d'une ou de plusieurs affections neurologiques ou d'un crétinisme ont été examinés par un groupe de neurologues et de pédiatres. Le diagnostic final avait été posé de commun accord sur des critères stricts, préalablement définis pour chaque affection neurologique (12) (tableau I). Le diagnostic de crétinisme a été basé sur les signes cliniques neurologiques (surdité ou hypoacousie de perception, mutité ou dysarthrie, rigidité extrapyramidale, signe de BABINSKI, anomalie du réflexe achilléen, paralysie oculomotrice ou strabisme, hypotonie, diplégie, athénie d'effort d'origine musculaire.), endocriniens (retard statural, sécheresse de la peau, météorisme abdominal, température basse ou frilosité, absence de développement des organes génitaux externes, troubles des phanères avec des ongles rares cassants et une dépilation axillaire et pubienne, signes d'infiltration cutanéomuqueuse: paupière épaisse, visage arrondi, mains, pieds, orteils et doigts boudinés, langue épaissie, raucité de la voix) et le retard mental. La différence entre le crétinisme neurologique et le crétinisme myxoédémateux est résumée dans le tableau II.

Le test de STUDENT a été utilisé pour la comparaison des prévalences avec une différence significative au seuil de 5 %.

Tableau I.

Critères diagnostiques des principales affections retrouvées. Diagnostic criteria for the main disorders.	
accident vasculaire cérébral	
1-déficit neurologique de survenue brutale ou rapidement progressive	
2-superposable à un territoire vasculaire	
3-durée supérieure à 24 heures	
4-évolution en faveur d'un AVC	
certain :4 critères	
épilepsie	
crise épileptique	
1-crise généralisée, hémigénéralisée ou partielle	
2-début et fin brusque	
3-durée brève	
4-amnésie post-critique	
5-caractères paroxystiques suivant des grapho-éléments: pointes, pointe-ondes, polypointes.	
6-pouvant être distinguée d'une syncope, d'un ictus amnésique ou d'une manifestation hystérique	
certain:6 critères	
probable:critère 1 moins évocateur, avec critères 2,3,4 présents et à l'EEG ondes lentes ou altérations ne survenant que lors des épreuves d'activation	
épilepsie	
survenue d'au moins 2 crises dans les 12 mois qui précèdent l'enquête	
convulsions fébriles	
convulsions survenant dans un contexte fébrile entre 6 mois et 5 ans en dehors d'une méningite, neurotoxique, ou encéphalite	
neuropathies périphériques	
1-troubles moteurs et /ou sensitifs et/ou dysautonomiques	
2-signes anatomo-pathologiques.	
certain: 2 critères	
probable:signes cliniques	
maladie de PARKINSON	
1-syndrome akinéto-hypertonique et /ou tremblant	
2-syndrome dépressif	
3-réflexe nasopalpebral inépuisable	
4-pas de notion de terrain vasculaire ni de prise de neuroleptique ni d'intoxication ni d'infection	
5- bonne réponse thérapeutique	
certain:critères 4 et 3	
probable :critères 4 et 2	
myélopathies	
1-signes moteurs et/ou sensitifs et/ou sphinctériens médullaires	
2-myélographie normale	
certain :critères 1 et 2	
probable:critère clinique seul	
retard psychomoteur	
1-début avant l'âge de 18 mois	
2- mauvaises performances avec	
- avant l'âge scolaire :	
absence de signe de Moro à la naissance.	
ne tient pas la tête à 3 mois	
ne suit pas du regard à 4-5 mois	
ne tient pas son hochet à 6 mois	
ne se nourrit pas	
ne tient pas assis à 9 mois	
ne marche pas à 18 mois	
ne parle pas à trois ans	
critères d'exclusion	
1-déficit sensoriel	
2-autisme	
3-manque de stimulation du milieu	
certain:2 critères d'inclusion	
probable:performance à la limite de celle indiquée dans le critère d'inclusion 2	

Tableau II.

Différence clinique et biologique entre crétinisme neurologique et myxoédémateux.
Difference between neurological and myxoedematous cretinism.

crétinisme	neurologique	myxoédémateux
nanisme	-	+++
retard mental	++	+++
signes neurologiques	++	+
hypothyroïdie clinique	-	++
hypothyroïdie biologique	+	++
goitre	+++	-

Résultats

La prévalence des principales affections neurologiques des deux provinces est résumée dans le tableau III.

Dans le Kloto, l'enquête a concerné 19241 sujets. La prévalence de l'épilepsie est plus élevée chez les sujets de sexe masculin (13,6 %), que chez les sujets de sexe féminin (11 %).

Cette différence n'est pas significative. Par sexe, la prévalence des AVC est de 2,2 ‰ chez les hommes de plus de 39 ans et de 2,6 ‰ chez les femmes des mêmes tranches d'âge. La prévalence de la maladie de Parkinson ajustée à la population âgée de plus de 39 ans est de 0,9 ‰. Seuls 20 % des sujets présentant un retard psychomoteur ont été scolarisés, alors que

Tableau III.

Prévalence des principales affections neurologiques.
Prevalence of main neurological disorders.

diagnostics	Kloto		Akébou		P	commentaire
	f	‰	f	‰		
AVC	47	2,4	7	1,7	0,4	NS
épilepsie	237	12,3	55	13,1	0,7	NS
convulsions fébriles	250	13	17	4,2	<0,0001	S
neuropathies périphériques	98	5,1	30	7,17	0,9	NS
céphalées	NR		280	67		
maladie de PARKINSON	3	0,2	1	0,2	0,7	NS
myélopathies	25	1,3	10	2,4	0,1	NS
retard psychomoteur	61	3,2	34	8,1	<0,0001	S

f = fréquence, AVC = accident vasculaire cérébral, NR = non recherché, S = différence significative, NS = différence non significative.

Figure 2.

Goitres.
Goitres.



le taux de scolarisation dans cette région est de 86,7 %. Les trois quarts des malades présentant une myélopathie sont âgés de plus de 49 ans. La prévalence de la démence était de 0,8 ‰. Sur les 16 sujets présentant une démence, elle est d'origine dégénérative dans 13 cas, mixte dans 2 cas et artériopathique dans 1 cas.

Dans l'Akébou, l'étude a porté sur 4 182 habitants. La prévalence de la migraine commune est de 17,4 ‰. La prévalence de l'épilepsie est de 13,2 ‰ dans le groupe de sujets de sexe masculin contre 13 ‰ dans le groupe de sujets de sexe féminin. La prévalence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est de 1,8 ‰ chez les sujets de sexe masculin et de 1,6 ‰ chez les sujets de sexe féminin. Chez les sujets de plus de 39 ans, cette prévalence est de 3,7 ‰ chez les hommes et 3,4 ‰ chez les femmes. Seuls 8 % des sujets ayant un retard psychomoteur ont été scolarisés. La prévalence du retard psychomoteur est de 9,8 ‰ chez les sujets de moins de 30 ans et 2,9 ‰ à partir de 30 ans. La prévalence de la maladie de Parkinson est de 1,8 ‰ chez les sujets de plus de 39 ans. Les prévalences de l'hydrocéphalie, de la compression médullaire et de la démence sont

de 7,2 ‰. Du fait de la carence en iode dans cette province, d'autres affections ont été décelées. Le tableau IV montre la prévalence du goitre par stade, selon l'âge et le sexe et la figure 2 des photos de goitre. Dans la population d'âge scolaire, la prévalence du goitre est de 242 ‰. La prévalence du crétinisme neurologique est évaluée à 97 ‰ et celle du crétinisme myxoédémateux à 31 ‰. Au-delà de 29 ans, on n'a plus observé de sujet présentant un crétinisme neurologique. Par contre, les sujets présentant un crétinisme myxoédémateux étaient rares après 39 ans.

Discussion

Des études faites dans différentes aires géographiques du monde ont montré que la déficience maternelle en iode compromet le développement neurologique du fœtus. Chez l'animal, au laboratoire, il a été démontré que, pendant la période critique du développement du cerveau, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la différenciation cellulaire en stimulant le développement et l'arborisation des axones et dendrites (4, 8, 11). Chez l'homme, la T3 et son récepteur nucléaire ont été trouvés dans le cerveau foetal très tôt dès la

Tableau IV.

Prévalence du goitre par stade, selon l'âge et le sexe dans l'Akébou.
Prevalence of goitre by stage, age and sex in the Akébou district.

âges en années	1 - 9		10 - 19		20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59		60		total	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
masculin																
1A	105	113	97	186	44	160	28	126	9	87	4	58	11	119,5	298	132
1B	44	474	44	844	16	582	14	631	13	126	7	101	8	87	146	64
2	14	15	10	19	18	65	19	85	20	194	15	217	15	163	111	49
3	0	0	0	0	7	25	10	45	5	48	5	72	10	108	37	16
total	163	175	151	289	85	309	71	319	47	456	31	449	44	478	592	261
féminin																
1A	110	147	63	233	48	164	54	230	20	163	9	132	12	113	316	165
1B	43	57	36	133	50	171	38	162	22	179	11	162	16	151	216	113
2	6	8	7	26	47	161	47	200	29	236	25	368	39	368	200	104
3	0	0	1	4	18	62	17	72	19	154	15	220	22	207	92	48
total	159	212	107	396	163	558	156	664	90	732	60	882	89	840	824	430
total	322	192	258	326	248	437	227	497	137	606	91	664	133	672	1416	339

f = fréquence % :prévalence pour 1000

dixième semaine de la gestation (8). Du fait du taux bas de la T3 dans la déficience maternelle en iode, la prolifération cellulaire du tissu embryonnaire ou fœtal décroît. Lorsqu'en plus il existe des prédispositions comme l'ont suggéré certains auteurs (5), cela aboutit à des dommages irréversibles du système nerveux qui vont se manifester par des diplégies spastiques, un retard mental, des troubles de l'audition et du langage de degrés divers. Concernant la palpation et la classification du goitre, celles préconisées par l'OMS restent les plus fiables comme le montre PETERSON dans une étude réalisée en Tanzanie (14). On parle de goitre lorsque le lobe de la thyroïde est plus large que la dernière phalange du pouce du sujet qu'on palpe (14, 15).

Ces deux études faites par la même équipe avec le même protocole peuvent permettre de comparer la prévalence des affections neurologiques dans une province d'endémie goitreuse (Akébou) et dans une autre sans carence en iode dans la même région (Kloto). L'épilepsie, les neuropathies périphériques, la maladie de Parkinson, les myélopathies prédominent dans l'Akébou. La différence avec le Kloto concernant ces affections n'est pas significative (tableau III). La prévalence de l'épilepsie est encore plus élevée en Equateur dans une zone d'endémie goitreuse : 17,1% (3). Les anomalies irréversibles du système nerveux, créées par la carence en iode, seraient à l'origine de cette différence entre nos deux provinces très proche l'une de l'autre (5, 6, 7, 9, 11, 15). Le retard psychomoteur, le crétinisme demeurent l'apanage des milieux où sévit le déficit en iode. La différence entre Akébou et Kloto est significative (1, 5, 6, 7, 9).

Les AVC prédominent dans le Kloto. Au Togo, l'un des facteurs majeurs de risque des AVC est l'hypertension artérielle (HTA). Or, du fait de la faible consommation de sel dans l'Akébou, la prévalence de l'HTA dans cette province est basse : 1,91 %, alors que, dans le Kloto, elle est très élevée 25%. Les convulsions fébriles prédominent dans le Kloto, la différence étant significative. Mais on sait que seulement 3 % environ des enfants ayant présenté des crises convulsives fébriles seront plus tard des épileptiques (13). L'enquête dans l'Akébou a eu lieu 5 ans 5 mois après celle du Kloto. Pourtant on remarque en général une prédominance des affections neurologiques dans l'Akébou malgré la tendance visant à l'amélioration des conditions de vie des populations et donc à la réduction des problèmes de santé au fil des jours. On pourrait donc penser que, si les deux enquêtes avaient eu lieu simultanément, les prévalences des affections retrouvées seraient encore plus élevées dans l'Akébou.

Une prise en charge à base communautaire de l'épilepsie dans les deux communautés et des troubles dus à la déficience en

iode par l'huile iodée et le sel iodé (7, 10) dans l'Akébou sont actuellement en cours et devraient permettre de réduire la prévalence de ces affections neurologiques.

Références bibliographiques

- BALOGOU AK, GRUNITZKY KE, FATIGBA H & DOH A - Crétinisme endémique au Togo. Résultats d'une enquête préliminaire dans une région à forte prévalence de goitre (Préfecture de Wawa). *Méd Afr Noire*, 1995, **42**, 622-626.
- BELLIS G, CHAVENTRE A, KOUAME P, ROUX F, GAIMARD M *et al.* - Estimation des facteurs de risque dans le cas du goitre endémique en Côte d'Ivoire. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2000, **48**, 212-213.
- CRUZ ME, SCHOENBERG BS, RUALES J, BARBERIS P, PROANO J *et al.* - Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with high prevalence of endemic goiter. *Neuroepidemiology*, 1985, **4**, 108-117.
- DUSSAULT JH - Effect of early thyroid treatment on brain development. In: LABRIE F & PROULX L. Eds, *Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica. Endocrinology*, Amsterdam 1984, 739.
- EUGSTER J - Zur erblichkeitsfrage des endemischen kretinismus. *Arch Julius Klaus Stift*, 1938, **13**, 383.
- HELD K.R, CRUZ ME & MONCAYO F - Clinical pattern and genetics of the fetal iodine deficiency disorder (endemic cretinism): Results of a field study in highland Ecuador. *Am J Med Gen*, 1990, **35**, 85.
- HETZEL BS - Iodine deficiency disorders IDD and their eradication. *Lancet*, 1983, **2**, 1126-1129.
- HETZEL BS, POTTER BJ, MANO M, BELLING B, MCINTOSH G. & CRAGG B - Brain development in the iodine ovine fetus. In: LABRIE F & PROULX L Eds, *Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica. Endocrinology*, Amsterdam 1984: 732.
- KOENIG MP - Endemic goiter and endemic cretinism. In: GARDNER LI Eds, Saunders. *Endocrine and genetic diseases of childhood*. Philadelphia 1969, 235.
- KOUAME P, KOFFI M, AKE O, NAMA-DIARRA AJ & CHAVENTRE A - Stratégie de gestion du goitre endémique dans les pays en voie de développement. *Méd Trop*, 1995, **59**, 401-410
- LARSEN PR, SILVA JE, KAPLAN MM, LEONARD JL & VISSER TJ - Thyroid hormone metabolism on brain development. In: LABRIE F & PROULX L Eds, *Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica. Endocrinology*, Amsterdam 1984: 235.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - *Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries*. Neurosciences Programme, OMS, Genève 1981.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - Epilepsie: étiologie, épidémiologie et pronostic. *Aide mémoire*, 2001, **165**, 1-3.
- PETERSON S, SANGA A, EKLOF H, BUNGA B, TAUBE A *et al.* - Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet*, 2000, **355**, 106-110.
- PHARAOH P, DELANGE F, FIERRO BENITEZ R. & STANBURY JB - Endemic cretinism. In: STANBURY JB & HETZEL BS Eds, J Wiley & sons. *Endemic goiter and endemic cretinism, iodine nutrition in health and disease*. New York 1980, 395.
- UTIGER RD - The diverse effects of iodine on thyroid function. *New Eng J Med*, 1972, **14**, 562-563.