

Hormones thyroïdiennes et bilan lipidique de deux populations du sud marocain consommatrices de l'huile d'argan et du sel non iodé.

A. DEROUICHE¹, M. CHERKI¹, A. DRISSI¹, M. BENOHOUD², R. CHATER¹, M. EL MESSAL³, A. KETTANI¹, R. SAILE¹, A. CHRAIBI⁴, A. ADLOUNI¹.

1- Laboratoire de Recherche sur les Lipoprotéines, Faculté des Sciences Ben M'Sik, Casablanca.

2- Laboratoire des Radio-isotopes, Anoual III, Casablanca.

3- Laboratoire de Biochimie, Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca.

4- Service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition (EDN), CHU Ibn Sina, Rabat

Résumé :

Les concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes, FT3, FT4 et TSH et du bilan lipidique, cholestérol total et triglycérides ont été étudiées chez des sujets volontaires appartenant à deux régions du sud-ouest du Maroc. Ces régions sont connues par une production importante d'huile d'argan et une consommation de sel non iodé. Les sujets sont de sexe confondu et âgés de 20 à 67 ans dont 64 sont de la région d'Essaouira et 75 de la région de Taroudant. La présente étude a été effectuée en fonction du sexe, de l'âge et de l'alimentation contenant ou non l'huile d'argan. Les dosages hormonaux ont été réalisés par la technique radio-immunologique (RIA) et les dosages lipidiques ont été réalisés par des méthodes enzymatiques. Les résultats obtenus montrent que les sujets des deux populations sont normolipidiques et euthyroïdiens. Les deux populations ne présentent pas de différences significatives concernant la concentration moyenne de CT (160 ± 37 mg/dl pour Essaouira, vs. 95 ± 48 mg/dl pour Taroudant), ni celle de TG (121 ± 44 mg/dl pour Essaouira, vs. 186 ± 47 mg/dl pour Taroudant). Cependant, les sujets d'Essaouira présentent des concentrations moyennes en FT3 et FT4 significativement plus élevées et en TSH significativement plus faibles par rapport aux sujets de Taroudant ($4,03 \pm 0,6$ vs. $3,31 \pm 0,44$ pg/ml, $p < 0,01$; $12,85 \pm 2,08$ vs. $11,78 \pm 2,62$ pg/ml, $p < 0,01$; $1,69 \pm 0,73$ vs. $2,05 \pm 1,19$ μ U/ml, $p < 0,02$ respectivement). En fonction de l'âge, du sexe et de l'alimentation contenant ou non l'huile d'argan, aucune différence significative des concentrations hormonales n'a été observée chez ces deux populations. Ces résultats indiquent que : 1- malgré l'euthyroïdie des deux populations, les valeurs moyennes des hormones thyroïdiennes varient entre les deux régions étudiées. 2- au sein de chaque population étudiée, les trois paramètres retenus dans l'étude n'ont pas d'influence sur le profil plasmatique des hormones thyroïdiennes.

Mots-clés : hormones thyroïdiennes, sud-ouest marocain, huile d'argan, lipides.

La thyroïde est une glande endocrine dont le fonctionnement est intimement associé au rôle biologique de l'iode. Ainsi, en séquestrant l'iode et en iodant une protéine, la thyroïde est

la source unique des hormones thyroïdiennes (HT), la thyroxine (T4) et la 3,5,3'- triiodothyronine (T3). Le rôle de ces hormones est double, morphogénétique (développement embryologique et postnatal) et métabolique (calorigénèse et fonctionnement des cellules excitables) [1-2]. Un manque d'iode dans l'apport alimentaire peut se manifester par la

Article reçu le 12 Octobre 2004, accepté après modification.
Adresse de correspondance et de tirés à part : Pr. A. Derouiche
Tél. : 064 02 00 47 - Fax : 022 70 46 75
e-mail : afderouiche@caramail.com

genèse du goitre. Celui-ci se traduit par une hypothyroïdie, une hypersécrétion de l'hormone hypophysaire TSH (Thyroid Stimulating Hormone), un effondrement de la synthèse des HT (T4 et T3) et une hypertrophie de la glande thyroïdienne [3]. Le rétablissement d'un état physiologique normal est possible par un apport exogène d'iode [4]. De même, un dysfonctionnement thyroïdien peut entraîner une dyslipidémie se traduisant par une hypercholestérolémie [5-6]. Cette dernière peut être rétablie par la consommation de l'huile d'argan [7-8] qui est exclusivement produite au Maroc et dont la composition chimique présente une richesse en acide gras insaturés, en tocophérols, en stérols en caroténoïdes et autres composés [9]. Le but de notre travail est de comparer le profil plasmatiques des HT : T3 libre (FT3) et T4 libre (FT4), de TSH et de deux paramètres lipidiques: cholestérol total (CT) et triglycérides (TG) entre deux populations du sud-ouest Marocain ; et de rechercher si la consommation de l'huile d'argan influe ces paramètres chez les sujets sains qui sont caractérisés par une alimentation contenant ou non l'huile d'argan et du sel non iodé.

Matériel et méthodes

Sujets

139 individus composés de 64 sujets de la région d'Essaouira (44 femmes et 20 hommes) et 75 sujets de la région de Taroudant (55 femmes et 20 hommes) volontaires, âgés de 20 à 67 ans ($41,47 \pm 12,52$ ans) et supposés en bonne santé ont participé à cette étude. Quatre critères d'inclusions ont été retenus, 1- habitant permanent de la localité, 2- être âgé de plus de 20 ans, 3- ne présentant aucune maladie métabolique ou une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale 4- ne prenant aucun médicament susceptible de modifier le métabolisme lipidique ou hormonal. Tous les sujets qui ont intégré cette étude ont exprimé auparavant leurs consentements aux autorités sanitaires.

Collecte des données

Une fiche a été remplie pour chaque sujet. Elle comprend une première partie médicale, réservée à l'examen clinique incluant une recherche éventuelle des maladies liées aux HT, la mesure du poids, la taille avec le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi que les pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) ; et une deuxième partie réservée à l'enquête alimentaire du régime hebdomadaire et du régime journalier du jour précédant le prélèvement (incluant la consommation ou non de l'huile d'argan et de sel iodé). Les valeurs enregistrées ont été converties en calories et ont été estimées selon le tableau standard de composition alimentaire de Ciqual [10].

Techniques utilisées

Un prélèvement sanguin à jeun (12 h de jeûne) a été effectué chez chaque sujet. Le sang recueilli dans des tubes secs a été centrifugé rapidement, le sérum obtenu a été congelé à -20°C jusqu'à son utilisation. Ce dernier a servi à la détermination des concentrations plasmatiques de : FT3, FT4, TSH, CT et TG. Les dosages de FT3, FT4 et TSH ont été réalisés par la technique radioimmunologique (RIA) selon des kits commercialisés par CIS bio international, France. Les dosages de CT et des TG ont été réalisés par des méthodes enzymatiques colorimétriques selon des kits commercialisés par BioSystems, Espagne. Les valeurs de référence adoptées sont celles indiquées par les distributeurs de ces kits (Tableau I).

Etude statistique

La comparaison des résultats a été faite par le test "t" de Student. Les valeurs ont été considérées significatives lorsque $p < 0,05$. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type. L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel Statview®.

Paramètres dosés	CIS bio international			BioSystems	
	FT3 (pg/ml)	FT4 (pg/ml)	TSH (uU/ml)	CT (g/l)	TG (g/l)
Valeurs de référence	2-4,25	7-18	0,25-4	1,6-2,2	0,6-1,5

Tableau I : Valeurs références des kits CIS bio international et BioSystems.

Résultats

Analyse de l'examen clinique et de l'enquête alimentaire

- L'examen clinique a montré que sur les 139 sujets des deux régions, un seul sujet (homme) d'Essaouira et deux sujets (femmes) de Taroudant présentent une hypertrophie thyroïdienne (goitre). Ces trois sujets ont été écartés de l'étude biologique. Ils représentent une prévalence moyenne de 1,9% de l'effectif total des deux populations étudiées. Par conséquent, 136 sujets ont constitué la population finale de l'étude.

Le poids, la taille, l'IMC et les pressions artérielles systolique et diastolique sont représentés dans le tableau II. Les sujets des deux populations sont tous normotendus (PAS<130 mmHg et PAD < 85 mmHg) avec un IMC normal pour tous les sujets (IMC<25 kg/m²).

- L'analyse des données de l'enquête alimentaire a montré que 94% des sujets

d'Essaouira et 85,5% des sujets de Taroudant ne consomment pas le sel iodé et que la moyenne du régime journalier par personne est très proche entre les deux populations (1985,7 ± 603,31kcal/J pour Taroudant et 2001,9 ± 669,12 kcal/J pour Essaouira). Ce régime est hypocalorique pour les deux régions selon les recommandations de l'OMS (2550 kcal/J) [11]. Il est isoglucidique, isolipidique, mais hypoprotéique (Tableau III).

Analyse du bilan thyroïdien

- La répartition des deux populations en fonction de leurs concentrations thyroïdiennes est indiquée sur le tableau IVa. Elle montre que 92 à 96 % de la population de Taroudant sont euthyroïdiens et 87 à 95 % de celle d'Essaouira sont aussi euthyroïdiens. Cependant, les sujets d'Essaouira présentent des concentrations en FT3, FT4 significativement plus élevées et en TSH significativement plus faible par rapport aux sujets de Taroudant (4,03±0,6 vs. 3,31±0,44 pg/ml, p<0,01 ; 12,85±2,08 vs.

	S (kg)		IMC (kg/m ²)		S (mmHg)			
Essaouira (n=136)	5,27	11,1	23,7	,1	12,1	1,1	75,3	12,2
Taroudant (n=136)	5,37	,37	22,2	3,5	122,5	1,3	,3	,3

Tableau II : Poids, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle systolique (PAS) et pression artérielle diastolique (PAD) chez les sujets d'Essaouira et de Taroudant.

11,78±2,62 pg/ml, $p<0,01$; 1,69±0,73 vs. 2,05±1,19 mU/ml, $p<0,02$ respectivement). La concentration moyenne en FT3 (4,03 pg/ml) des sujets d'Essaouira est située à la limite supérieure des valeurs usuelles.

- En fonction de l'âge, du sexe et de l'alimentation contenant ou non de l'huile d'argan, aucune différence significative des concentrations hormonales chez les deux populations n'a été observée (Tableau V).

Analyse des deux paramètres du bilan lipidique

- La répartition des deux populations en fonction de leurs concentrations lipidiques est indiquée sur le tableau IV b. Ces résultats indiquent que les sujets des deux régions sont normolipidiques (88 à 91 % pour Taroudant et 87 à 95 % pour Essaouira). Chez les deux populations, le dosage lipidique indique des concentrations normales en CT (160 ± 37 mg/dl pour la région d'Essaouira ; 186 ± 47 mg/dl pour la région de Taroudant) et en TG (121 ± 44 mg/dl pour la région d'Essaouira ; 95 ± 48 mg/dl pour la région de Taroudant) chez les deux populations étudiées (Tableau IV b). La différence de ces moyennes entre les deux populations est non significative.

Discussion

L'examen clinique a montré une prévalence moyenne du goitre de 1,9% dans les deux populations étudiées, ce qui laisse supposer

que ces deux régions peuvent être classées parmi les régions où la sévérité des dysfonctionnements thyroïdiens est modérée [12]. Par ailleurs, le Ministère de la santé a réalisé une enquête nationale sur le goitre chez des enfants âgés de 6 à 12 ans et a montré des prévalences moyennes de goitre différentes pour ces deux régions (12,5% pour la région d'Essaouira et 2,1% pour celle de Taroudant) [12]. Ces résultats sont non seulement un indicateur de pathologie chez l'enfant, mais aussi de la population qu'ils représentent et montrent qu'il y a une différence au niveau clinique entre les deux populations.

L'analyse de l'enquête alimentaire a montré que, malgré que l'alimentation est pauvre en sel iodé, les sujets étudiés ne semblent pas présenter de dysfonctionnement thyroïdien. Ceci laisse supposer l'intervention d'autres facteurs nutritionnels. L'analyse des régimes journaliers par personne pour chaque population a montré que ces régimes sont proches entre les deux régions. Les régimes sont hypocaloriques, mais riches en composés végétaux qui peuvent avoir un rôle dans la biosynthèse des HT et peuvent être une source d'iode. Keyvani en 1988, a démontré le rôle important joué par la vitamine A dans la biosynthèse de la thyroglobuline [13]. Ce rôle serait également attribué à l'huile d'argan par sa richesse en b-carotène qui est un précurseur de la vitamine A [14]. L'eau de boisson peut être aussi une source d'iode, grâce au sol qui peut être riche en iode, vu le milieu

	Taroudant N=75	Essaouira N=64	OMS (55<pois (Kg)<60)
Energie totale (Kcal/j)	1985,7±603,31	2001,91±669,12	2550
Glucides (Kcal/j) % énergie totale	1216,4±374,14 61,26±7,38	1306,6±574,24 65,41±6,14	50 à 70
Protéines (Kcal/j) % énergie totale	280,4±124,6 14,12±2,99	281,92±111,36 14,32±2,24	15 à 20
Lipides (Kcal/j) % énergie totale	488,9±209,94 24,62±12,8	448,74±310,62 20,14±5,90	20 à 30

Tableau III : Régime journalier par personne chez les sujets d'Essaouira et de Taroudant avec les recommandations de l'OMS (1990).

	Taroudant						Essaouira					
	Euthyroïdiens		Valeurs élevées		Valeurs basses		Euthyroïdiens		Valeurs élevées		Valeurs basses	
		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)
FT3 (pg/ml)	3,25 ± 0,38	96	4,64 ± 0,28	4	—	0	3,87 ± 0,41	87	5,14 ± 0,54	13	—	0
FT4 (pg/ml)	11,79 ± 2,3	96	19,05 ± 0,96	2	6,31 ± 0,10	2	12,85 ± 2,08	89	20,18 ± 1,99	8	6,10 ± 0,70	3
TSH (uU/ml)	1,82 ± 0,80	92	—	0	4,99 ± 0,55	8	1,66 ± 0,75	95	0,07	2	6,20 ± 0,59	3

	Taroudant						Essaouira					
	Normolipidiques		Hyperlipidiques		Hypolipidiques		Normolipidiques		Hyperlipidiques		Hypolipidiques	
		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)		Réparti-tion (%)
CT (mg/dl)	177 ± 34	91	263 ± 33	6	95 ± 4	3	177 ± 26	84	307 ± 31	11	143 ± 36	5
TG (mg/dl)	95 ± 28	88	191 ± 28	6	37 ± 9	6	107 ± 30	95	213 ± 23	5	—	0

Tableau IV a et b : Répartition des sujets des deux populations étudiées en fonction des concentrations des hormones thyroïdiennes et lipidiques.

géographique et l'altitude des deux régions étudiées (près de l'Atlantique, une altitude à l'entourage de 500 m) [15-16].

L'analyse des concentrations des HT a montré que malgré l'euthyroïdie des sujets des deux régions, ceux d'Essaouira présentent des concentrations en FT3 et FT4 significativement plus élevées et en TSH plus faibles par rapport aux sujets de Taroudant. Ceci pourrait être dû à l'influence des facteurs génétiques et/ou immunitaires et/ou environnementaux [17-18-19] puisque l'apport alimentaire journalier est très proche entre les deux populations. La concentration moyenne en FT3 (4,03±0,6 pg/ml) des sujets d'Essaouira est située à la limite supérieure des valeurs de référence du kit CIS bio international, ceci pourrait être un facteur de risque thyroïdien pour cette population. Cependant, les valeurs de référence ont été établies chez des sujets européens dont l'alimentation est très différente de celle des sujets étudiés. Par conséquent, ces normes pourraient être différentes de celles de nos sujets. Aussi, ce résultat serait probablement la

conséquence du phénomène de compensation dû au manque d'iode et/ou au stockage d'iode dans FT3 générant ainsi un faible hypertriiodothyronine.

L'analyse du bilan lipidique a montré que les populations étudiées sont normolipidiques. Il est connu que les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme lipidique. Certains travaux ont montré qu'un bilan lipidique normal est souvent lié à un fonctionnement thyroïdien normal [5-6]. Ceci est en accord avec nos résultats.

La comparaison des concentrations des HT en fonction du sexe, de l'âge et de l'alimentation contenant ou non l'huile d'argan a montré qu'au niveau du paramètre sexe, il n'y a pas de différences significatives. Cependant, des études antérieures à Azilal et à Skoura-Toundout [16-20-21] ont montré une différence significative plus élevée chez les filles que chez les garçons, alors que, l'enquête nationale sur les troubles dus à la carence en iode n'a pas trouvé de différence significative [12-22]. De même, au niveau de l'âge, nous

		FT3 (pg/ml)		FT4 (pg/ml)		TSH (mU/ml)	
		Essaouira	Taroudant	Essaouira	Taroudant	Essaouira	Taroudant
SEXE	Femmes (n1=44 ; n2=55)	3,98 ± 0,51	3,31 ± 0,47	12,86 ± 2,25	11,77 ± 2,80	1,81 ± 0,71	2,02 ± 1,24
	hommes (n1=20 ; n2=20)	4,13 ± 0,76	3,24 ± 0,37	12,57 ± 2,25	12,09 ± 1,87	1,54 ± 0,68	1,96 ± 0,70
AGE	20-30 ans (n1=10 ; n2=24)	4,33 ± 0,66	3,38 ± 0,50	12,58 ± 1,97	11,8 ± 2,24	1,93 ± 0,54	2,09 ± 0,93
	30-40 ans (n1=14 ; n2=19)	4,06 ± 0,30	3,37 ± 0,54	13,56 ± 1,92	10,91 ± 1,62	1,56 ± 0,70	1,75 ± 0,77
	40-50 ans (n1=14 ; n2=14)	3,78 ± 0,52	3,28 ± 0,24	12,51 ± 2,27	11,72 ± 2,15	1,74 ± 0,69	1,78 ± 0,67
	50-67 ans (n1=26 ; n2=18)	4,02 ± 0,96	3,08 ± 0,30	12,56 ± 3,54	11,97 ± 2,16	1,52 ± 0,78	2,05 ± 1,08
ALM.	Huile d'Argan + (n1=44 ; n2=48)	3,99 ± 0,57	3,27 ± 0,41	13,20 ± 3,76	11,61 ± 2,50	1,60 ± 0,7	1,88 ± 0,62
	Huile d'Argan - (n1=20 ; n2=27)	4,11 ± 0,66	3,26 ± 0,41	13,89 ± 3,79	12,02 ± 2,84	1,83 ± 0,78	1,89 ± 0,73

Tableau V : Concentrations hormonales en FT3, FT4 et TSH chez les sujets d'Essaouira et de Taroudant en fonction du sexe, de l'âge et de l'alimentation contenant ou non l'huile d'argan.

(n1= nombre de sujets d'Essaouira, n2= nombre de sujets de Taroudant)

(ALM. = Alimentation ; Huile d'argan+ = consommateur; Huile d'argan- = non consommateur).

n'avons pas noté de différence significative contrairement à l'enquête nationale [12] et à d'autres études internationales [3-23]. Cependant, Solomon [24] a montré chez des adultes âgés de 20 à 50 ans, qu'il n'y a pas de changements en fonction de l'âge au niveau des concentrations de T4 libre et totale ou TSH, mais une modeste diminution de celle de T3 a été observée.

Concernant l'influence de la consommation de l'huile d'argan sur le profil thyroïdien, la présente étude a montré qu'il n'y a pas de différence significative des concentrations de ces hormones entre les consommateurs et les non-consommateurs des deux populations. Ceci laisse supposer que la consommation de l'huile d'argan n'a pas d'influence sur les HT des sujets sains.

Cependant, une récente étude [25] a montré le rétablissement d'un état euthyroïdien des rats hypothyroïdiens après administration orale des

acides gras polyinsaturés. Ce qui laisse supposer que la richesse de l'huile d'argan en autres en acides gras polyinsaturés pourrait avoir un effet bénéfique sur le dysfonctionnement thyroïdien.

Conclusion

Au sein de chaque population, le sexe, l'âge ainsi que l'alimentation contenant ou non l'huile d'argan n'ont pas d'influence sur le profil des hormones thyroïdiennes. Malgré l'euthyroïdie des deux populations, les valeurs moyennes des hormones thyroïdiennes varient entre les deux régions étudiées. Ce constat chez les deux populations dont le mode de vie et l'apport alimentaire semblent proches, nous invite à une étude plus détaillée, en particulier en ce qui concerne l'apport en iode alimentaire (étude des Iodémies et l'apport alimentaire iodé chez chacune des deux populations à part). Ce qui

expliquerait les différences obtenues au niveau des concentrations hormonales des deux populations.

Summary

The plasmatic concentrations of thyroid hormones, FT3, FT4 and TSH and of lipidic assessment, total cholesterol and triglycerides were studied in voluntary subjects belonging to two areas of the Moroccan south-west, which known by a production of argan oil and a consumption non iodised salt. These subjects (n1 = 64 Essaouira area; n2 = 75 Taroudant area) are of different sex and aged from 20 to 67 years. The present study was carried out according to the sex, the age and the feeding containing or not the argan oil. The hormonal concentrations were proportioned by the radio-immuno assay technique (RIA). Lipid concentrations were measured using enzymatic methods. The results obtained show that the subjects of the two populations were normolipidic and are in euthyroidism. The two populations do not present significant differences concerning the TC concentration (160 ± 37 mg/dl for Essaouira, vs. 95 ± 48 mg/dl for Taroudant), nor that of TG (121 ± 44 mg/dl for Essaouira, vs. 186 ± 47 mg/dl for Taroudant). However, the subjects of Essaouira present average concentrations of FT3 and FT4 significantly higher and of TSH significantly lower compared to the subjects of Taroudant (4.03 ± 0.6 vs. 3.31 ± 0.44 pg/ml, $p < 0.01$; 12.85 ± 2.08 vs. 11.78 ± 2.62 pg/ml, $p < 0.01$; 1.69 ± 0.73 vs. 2.05 ± 1.19 mU/ml, $p < 0.02$ respectively). According to the age, sex and feeding containing or not the argan oil, no significant difference of the hormonal concentrations at these two populations was observed. These results indicate that : 1- in spite of the euthyroidism of the two populations, the values of the thyroid hormones vary between the two studied areas. 2- within each studied population, the three parameters retained in the studies do not have

an influence on the profile of the thyroid hormones.

Keywords: thyroid hormones, Moroccan south-west, argan oil, lipids.

Références

- 1- LEGRAND J. Thyroid hormone metabolism. Edit Hennemann G, New York. 1986, P 503.
- 2- MORREALE DE ESCOBAR G. The role of thyroid hormone in fetal neuro-development. J Pediatr Endocrinol Metab; 2001, 14 Suppl 6: 1453-1462.
- 3- DELBERT A. Physiological variation in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. Clinical Chemistry; 1996, 42 : 135-139.
- 6- LISSITZKY S. Biosynthesis of thyroid hormone. Pharmc Ther B Pergamon Press; 1976, 2 : 219-246.
- 5- O'KANE MJ, NEELY RD, TRIMBLE ER, NICHOLLS DP. The incidence of asymptomatic hypothyroidism in new referrals to a hospital lipid clinic. Ann Clin Biochem; 1991, 28 : 509-511.
- 6- DIEKMAN T, LANSBERG PJ, KASTELEIN JJ, WIERSINGA WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Arch Intern Med; 1995, 155 : 1490-1495.
- 7- DRISSI A, GIRONA J, CHERKI M, GODAS G, DEROUICHE A, EL MESSAL M, SAILE R, KETTANI A, SOLA R, MASANA L, ADLOUNI A. Evidence of hypolipemiant properties of argan oil derived from the argan tree (*Argania spinosa*). Clin Nutr; 2004, in press.
- 8- BERROUGUI H, ETTAIB A, HERRERA GONZALEZ MD, ALVAREZ DE SOTOMAYOR M, BENNANI-KABCHIA, HMAMOUCHE M. Hypolipidemic and hypocholesterolemic effect of argan oil (*Argania spinosa* L.) in Meriones shawi rats. J Ethnopharmacology; 2003, 89: 15-18.

- 9- KHALLOUKI F, YOUNOS C, SOULIMANI R, OSTER T, CHARROUF Z, SPIEGELHALDER B, BARTSCH H, OWEN RW. Consumption of argan oil (Morocco) with its unique profile of fatty acids, tocopherols, squalene, sterols and phenolic compounds should confer valuable cancer chemopreventive effects. *Eur J Cancer Prev* ; 2003, 2 : 67-75.
- 10- Répertoire général des aliments: Technique et documentation. Ed. Lavoisier-INRA-Ciquel-Régal, Paris; 1991
- 11- OMS, Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques; Séries de rapports techniques 797. Genève ; 1990.
- 12- CHAOUKI N, OTTMANI S, SAAD A, EL HAMBALOU M, BENABDEJLIL C, KADIRI A, ABABOU R, MAHJOUR J. Etude de la prévalence des troubles dus à la carence iodée chez les enfants âgés de 6 à 12 ans au Maroc. *Bull Epidemiol*; 1996, 7 : 1-19.
- 13- KEYVANI F, YASSIA M, KIMIAGAR M. Vitamin A and endemic goiter. *Int J Vit Nutr Res*; 1988, 58: 155-160.
- 14- CHARROUF Z, EL KABOUSS A, NOUAIM R, BENSOUDA Y, YAMEOGO R. Etude de la composition chimique de l'huile d'argan en fonction de son mode d'extraction. *Al Biruniya* ; 1997, 13: 35-39.
- 15- JAFFIOL C, MANDERSCHIED JC, GATINA JH. Incidence du goitre endémique à l'île de la Réunion: Recherche de facteurs étiologiques. *La presse Médicale*; 1991, 20 : 2139-2143.
- 16- AQUARON R, ZARROUCK K, EL JARRARI M, ABABOU R, TALIBI A, ARDISSONE JP. Endemic goiter in morocco (Skoura-Toundoute areas in the high Atlas). *J Endocrinol Invest*; 1992, 15 : 92-97.
- 17- FENZI GF, BARTALENA L, LOMBARDI A, CHIOVATS L, MACCHIA E, GIANI C, PINCHERA A. Thyroid autoimmunity and endemic goiter. *Endocrinol Exp (Bratsil)*; 1986, 20 : 49-56.
- 18- HOLLOWELL JG, STAEHLING NW, FLANDERS WD, HANNON A, GUNTER EW, SPENCER CA, BRAVERMAN LE. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*; 2002, 87 : 489-499.
- 19- PARIKH S, ANDO S, SCHNEIDER A, SKARULIS MC, SARLIS NJ, YEN PM. Resistance to thyroid hormone in a patient without thyroid hormone receptor mutations. *Thyroid* ; 2002, 12 : 81-86.
- 20- Ministère de la santé publique (DEPS). Enquête sur le goitre par carence iodée au Maroc. *Bulletin épidémiologique*; 1992, 7: 1-9.
- 21- KADIRI A, CHRAIBI A, NAJI A, FARISSI Z, NASSIRI N, AKALAY O, CHAOUKI N. Le goitre endémique. Enquête-pilote au Maroc. *Rev Franç Endocrinol Metab*; 1993, 34 : 651-655.
- 22- CHAOUKI N. Enquête sur le goitre par carence iodée au Maroc. *Bulletin épidémiologique, Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies*. 1992, 7 : 1-7.
- 23- NELSON JC, CLARK SJ, BORUT DL, TOMEI RT, CARLTON EL. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr*; 1993, 123 : 899-905.
- 24- SOLOMON DH. Effect of aging on thyroid hormone metabolism. Wu SY, ed. *Thyroid hormone metabolism*. Oxford : Blackwell Scientific; 1991, p : 267-292.
- 25- MAKINO M, ODA N, MIURA N, IMAMURA S, YAMAMOTO K, KATO T, FUJIWARA K, SAWAI Y, IWASE K, NAGASAKA A, ITOH M. Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester on hypothyroid function. *J Endocrinol*; 2001, 171: 259-265.