
Sélénium et Thyroïde

Dr A.Drutel - Limoges

Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

CHU

Thyroïde et Sélénium

- **Oligoélément essentiel découvert en 1817 par le chimiste suédois Berzélius**
- **Dans les années 80: prévention de la chondrodystrophie de Kashin-Beck et de la cardiomyopathie juvénile de Keshan**
propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes
- **La thyroïde est l'organe le plus riche en sélénium:**
 - **Présence de sélénoprotéines spécifiques**
 - ✓ Gluthations peroxydases (GPXs)
 - ✓ Thioredoxines réductases (TRXs)
 - ✓ Désiodases (D1 et D2)
- **La sélénocystéine (21ème AA) est le « centre actif » des sélénoprotéines**
- **Sources alimentaires: protéines d'origine animale ou végétale**
 - En France, une alimentation équilibrée couvre les apports journaliers recommandés
 - Concentration plasmatique de sélénium: 60 à 120 µg/l

As Arsenic 74.92160 [Ar]3d ¹⁰ 4s ² 4p ³ 9.7886	34 Se Selenium 78.96 [Ar]3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁴ 9.7524	35 Br Bromine 79.904 [Ar]3d ¹⁰ 4s ² 4p ⁵ 11.8138
51 Sb Antimoine 121.757 [Kr]4d ¹⁰ 5s ² 5p ³ 10.366	52 Te Tellure 127.60 [Kr]4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁴ 10.366	53 I Iodine 126.905 [Kr]4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁵ 10.366

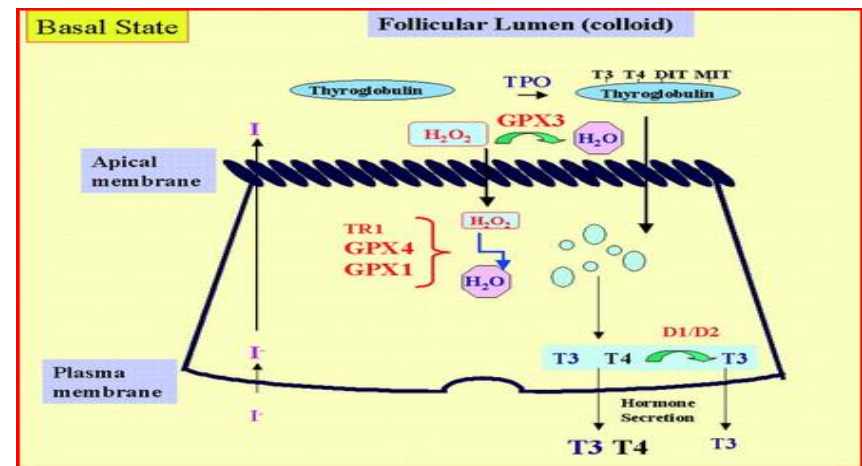
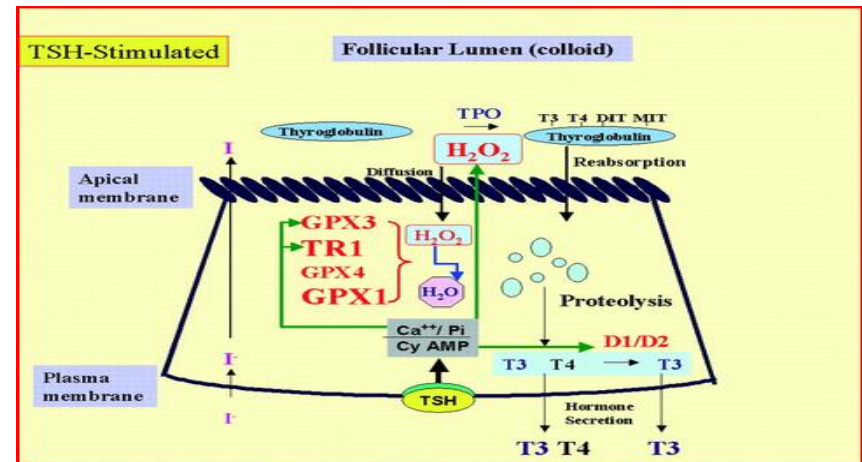
Le sélénium: anti-oxydant et régulateur de la synthèse des hormones thyroïdiennes

- En présence de TSH, le thyrocyte synthétise de la GPX3 de façon régulée

- Chez le porc: la carence en Se entraîne une ↓ des GPXs intrathyroïdiennes avec iodation aberrante des protéines cytoplasmiques
- Thyrocytes humains: l'apport en Se ↓ l'apoptose induite par H₂O₂, iode et TGF-β

- A l'état basal, le thyrocyte sécrète de la GPX3 de façon régulée

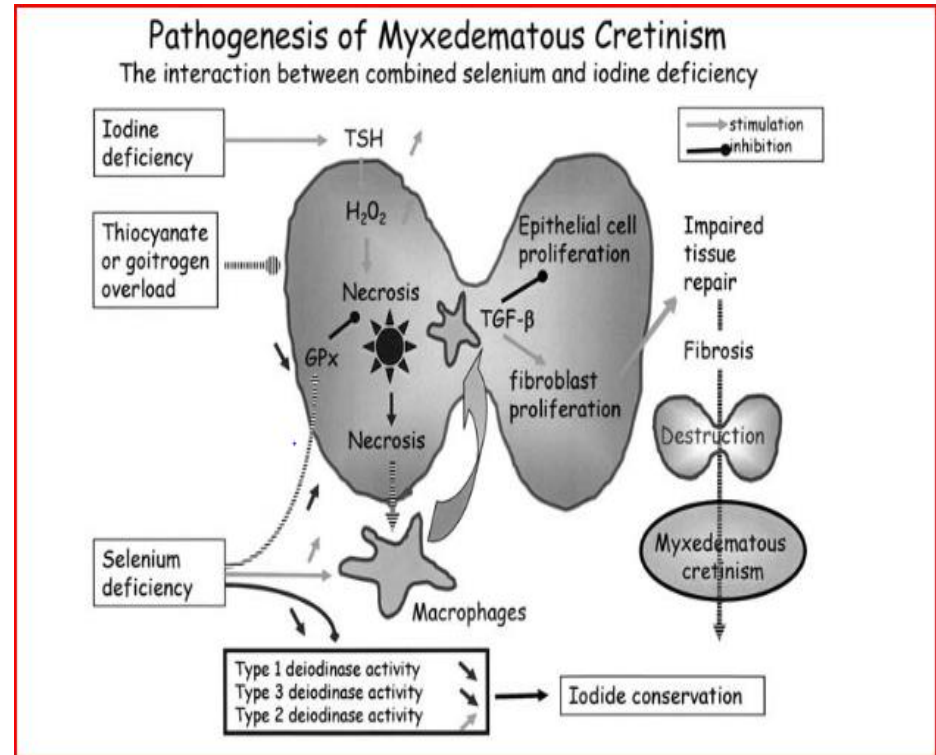
- La sécrétion de GPX3 au pôle apical du thyrocyte diminue la quantité de H₂O₂ disponible pour la synthèse des hormones thyroïdiennes



Sélénium et fonction thyroïdienne (1) : le crétinisme myxoédémateux

■ Le crétinisme myxoédémateux, exemple de carence sévère en sélénium

- Prévalence ↑ en Afrique Centrale
- Carence sévère en iode et en Se
- Hypothyroïdie résistante à la supplémentation iodée
- Retard mental
- Thyroïde ferme et atrophique
- Aggravation de l'hypothyroïdie si apport de Se sans correction préalable de la carence iodée
- Implication de facteurs pathogéniques multiples: manioc



Köhrle J. *Thyroid*, 2005

Sélénium et fonction thyroïdienne (2)

■ Les désiodases

- Trois isoformes, localisations et fonctions variables selon les tissus et les espèces
- Synthèse contrôlée par de nombreux facteurs: TSH, hormones thyroïdiennes, Se

■ Expression adéquate des désiodases si carence modérée en Se

- Chez le rat: maintien de la concentration plasmatique de T3 liée à l'augmentation paradoxale de la D1 thyroïdienne
- Chez l'homme: pas de modifications des paramètres thyroïdiens après apport en Se au sein de populations peu ou pas carencées

■ La disponibilité en Se est le principal régulateur de l'expression des sélénoprotéines

- Distribution variable du Se dans les tissus en fonction des apports: accumulation et/ou redistribution possible au niveau thyroïdien
- Hiérarchie de synthèse des sélénoprotéines: place privilégiée des désiodases
- Mécanismes ? : $\frac{1}{2}$ vie des ARNm des sélénoprotéines, abondance variable et relative des sélénoprotéines à l'échelle tissulaire et cellulaire

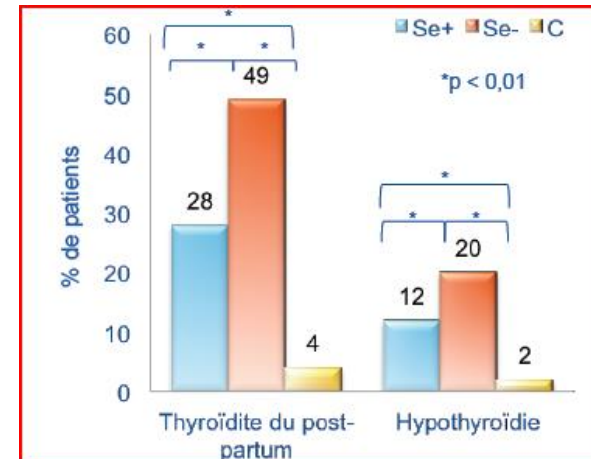
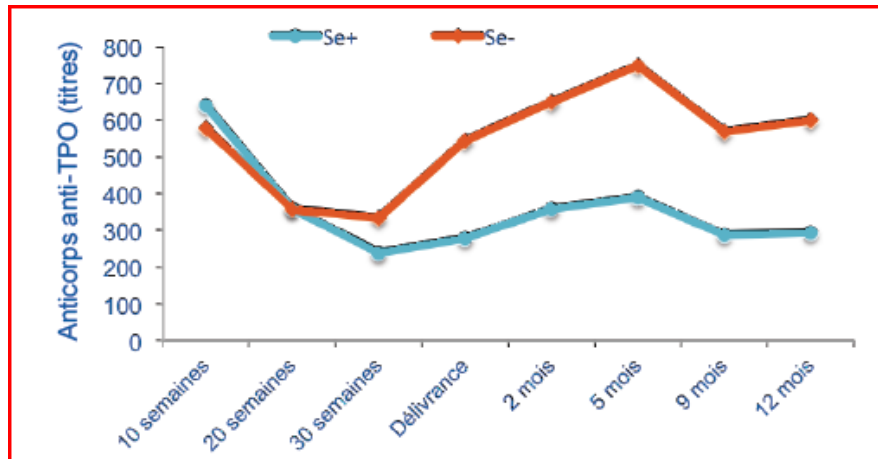
Sélénium et thyroïdite lymphocytaire chronique: Des résultats mitigés

50% des études sont en faveur d'un impact positif de la supplémentation en Se dans la thyroïdite de Hashimoto (Van Zuuren EJ. EJE,2014)

Patients (F/M)	Daily Supplementation	TPO ab	Country
36 Adults (36/0)	200 µg NaSe for 90 days	No effect	Austria
49 Childrens (33/16)	200 µg NaSe for 1 year	No effect	Germany
61 Adults (61/0)	200 µg NaSe for 6 months	No effect	Holland
70 Adults (70/0)	200 µg NaSe for 3 and 6 months respectively	↓ of 36 % and 44% respectively	Germany
76 Adults (65/11)	80 µg NaSe for 1 year	↓ of 30 %	Italy
65 Adults (56/9)	200 µg SeMet for 6 months	↓ of 56 %	Greece
80 Adults (80/0)	200 µg SeMet for 6 months	↓ of 11 %	Greece
88 Adults (88/0)	200 µg SeMet for 3 months	↓ of 26 %	Turkey
20 Adults (20/0)	100 µg SeMet for 3 months	No effect	Turkey
70 Women	200 µg SeMet for 6 months	↓ unspecified	Hungary
77 Adults (N/R)	200 µg SeMet for 6 months	↓ of 12.6-20.4%	China

Sélénium et thyroïdite du post partum

- Etude prospective, randomisée et contrôlée vs placebo
- 2143 femmes euthyroidiennes, 7.9 % avec des Ac anti TPO positifs
- Suivi de la 10ème SA jusqu'à la fin de la première année du post partum
- Randomisation:
 - Groupe Se + : 77 femmes TPO +, sélénométhionine 200 µg/j
 - Groupe Se - : 74 femmes TPO+, non supplémentées
 - Groupe C: 81 femmes TPO -

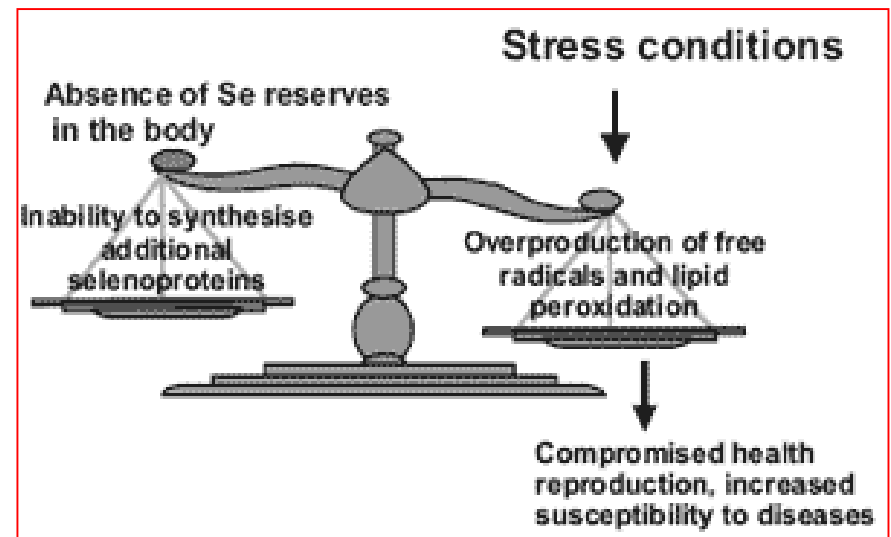


L'apport de Se pendant et au décours de la grossesse permet une réduction significative du pourcentage de thyroïdite du post partum et d'hypothyroïdie définitive chez les patientes avec des Ac anti TPO positifs

Sélénium et auto immunité thyroïdienne:

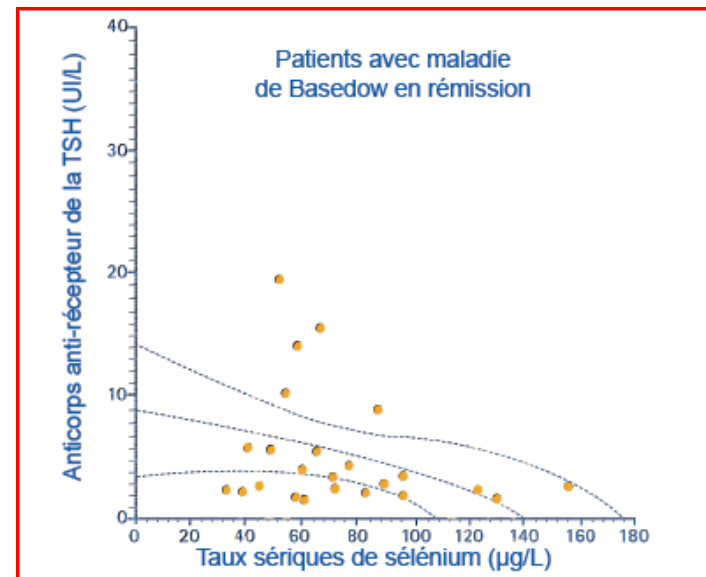
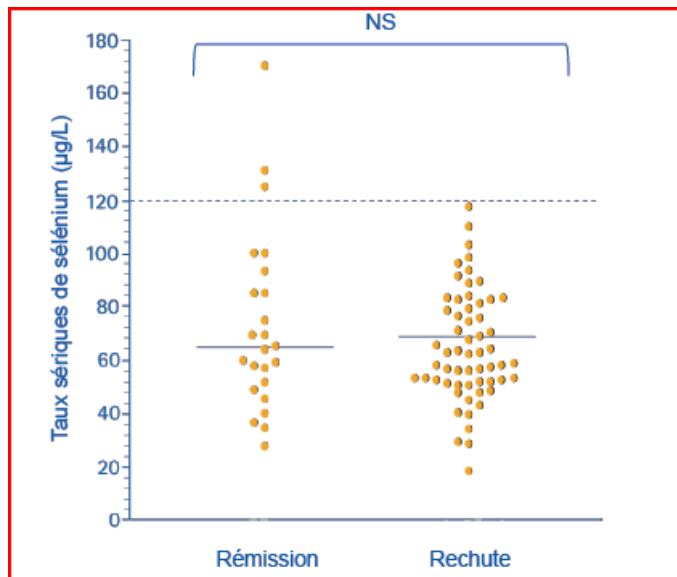
Comment le sélénium peut-il moduler la réponse immunitaire ?

- Régulation de la synthèse des dérivés actifs de l'oxygène et de leur métabolites par renforcement de l'activité des GPXs et TRs intrathyroïdiennes (*Duntas LH. EJE,2003*)
- Effet direct sur les cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes T
 - Pool restreint de cellules T chez des souris mutées pour l'ARNt (Ser)Sec si carence en Se (*Shrimali RK. J. Biol. Chem,2008*)
 - Restauration de la population des lymphocytes T suppresseurs (CD4+) (CD 25+) après supplémentation en Se chez des souris atteintes d'une thyroïdite auto immune iodo induite (*Xue H. Endoc.J.,2010*)
 - Migration macrophagique aberrante chez des souris mutées pour l'ARNt (Ser)Sec au niveau des cellules souches myéloïdes (*Carlson BA. BMC Immunol, 2009*)



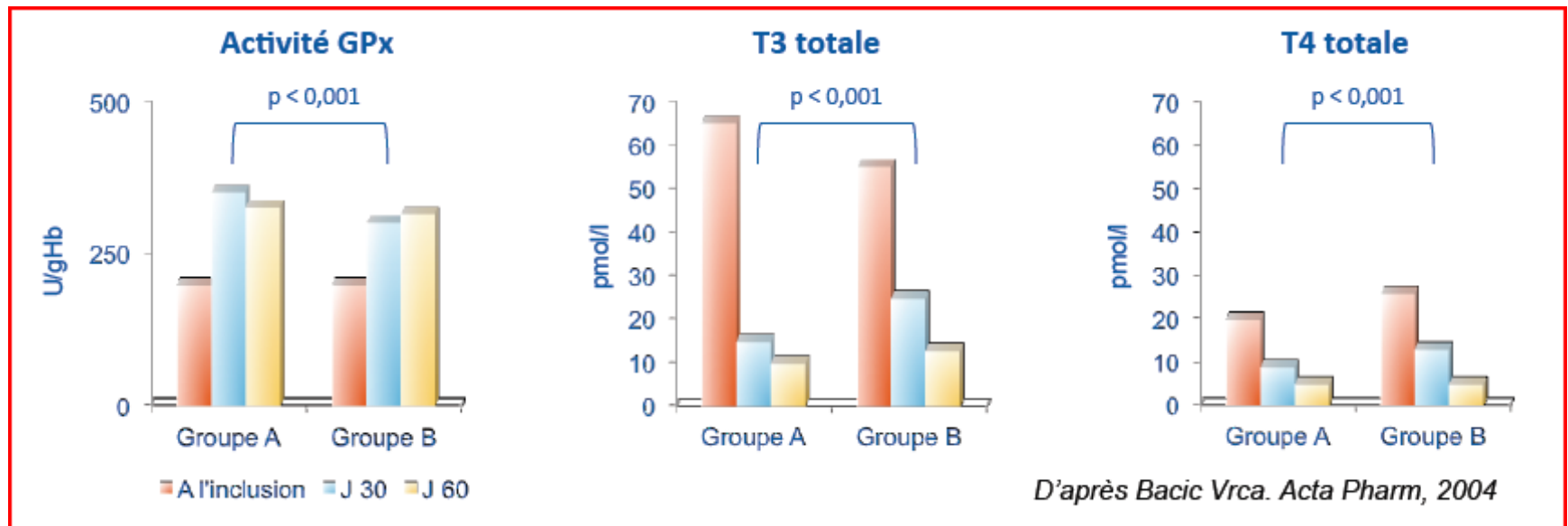
Sélénium et maladie de Basedow

- Concentrations plasmatiques basses de SE chez des patients avec maladie de Basedow récemment diagnostiquée (*Rasmussen et al. ETA,2011*)
- Etude rétrospective de 83 patients atteints d'une maladie de Basedow, euthyroïdiens sous ATS, suivis pendant deux ans après l'arrêt du traitement
- Comparaison des concentrations plasmatiques de Se entre les patients en rémission ou en échec de traitement (*Wertenbruch T. Med. Chem.,2007*)



Sélénium et maladie de Basedow

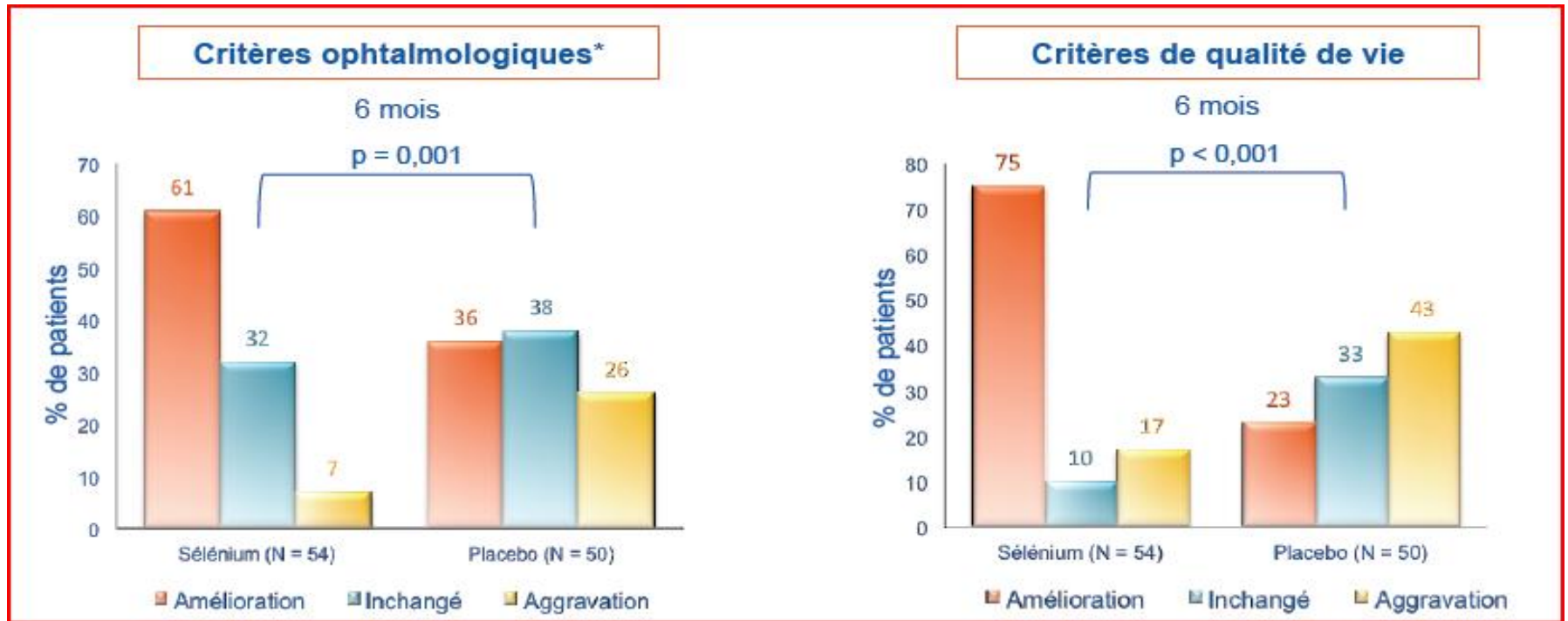
- Etude prospective, randomisée de 57 patients avec maladie de Basedow récente
- Randomisation (durée 2 mois)
- Groupe A: méthimazole + antioxydant (vit E, β carotène, vit C, Se 60 μ g/j)
- Groupe B: méthimazole



- **Obtention plus rapide de l'euthyroidie chez les patients traités par ATS et anti-oxydants**
- **Perspectives thérapeutiques: « analogues séléniés des ATS ».**

Sélénium et orbitopathie Basedowienne

- Étude prospective, randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo
- 159 patients, OB modérée, SAC $\geq 3/7$, euthyroïdie stable, durée:12 mois
- Sélénium: 200 μg par jour pendant 6 mois



Six mois de supplémentation en Se permet une amélioration de la qualité de vie et une diminution de l'atteinte ophtalmologiques des patients présentant une orbitopathie basedowienne modérée. Le bénéfice clinique se prolonge 6 mois après l'arrêt de la supplémentation.

* Atteinte des tissus mous, mobilité oculaire, largeur de la fente palpébrale et exophtalmie.

Sélénium, goitre et nodules

- **Plusieurs données suggèrent un effet protecteur du Se contre le risque de goitre**
 - **Etude française SUVIMAX** (*Derumeaux H. EJE,2003*)
corrélation inverse entre le statut en Se et le volume thyroïdien au sein de la population féminine
 - **Rasmussen et al** (*EJE,2011*)
données similaires au sein d'une population avec carence modérée en iode et supplémentées
=> l'influence du statut en Se sur le volume thyroïdien semble indépendant de la présence d'une carence iodée associée
- **Les données sont plus controversées quant au risque de nodules**
 - **Rasmussen et al** (*EJE, 2011*)
risque de nodules multiples > 10 mm si concentrations plasmatiques basses de Se; pas d'impact sur la survenue de nodules solitaires
 - **Samir et al** (*Clin Otolaryngol allied Sci, 1998*)
concentrations plasmatiques de Se basses chez 22 sujets porteurs d'un goitre multinodulaire comparé à un groupe contrôle de 15 sujets
 - **Derumeaux et al** (*EJE,2003*)
pas de risque global accru de nodules chez les sujets carencés en Se

Sélénium et cancer thyroïdien

- A ce jour, aucun lien formel ne peut être établi entre le statut en Se et la survenue de cancers thyroïdiens
- Néanmoins, plusieurs données suggèrent une altération des mécanismes de défense et de protection cellulaire lors de la baisse des concentrations plasmatiques ou thyroïdiennes en Se
- **« the JANUS serum bank »**
Concentrations plasmatiques basses en Se au cours du suivi hautement corrélées à la survenue d'un cancer thyroïdien (*Jellum E. Sci.Total Environ, 1933*)
- **Parmi des sujets opérés de pathologies thyroïdiennes diverses**
Concentrations tissulaires les plus basses observées chez les patients porteurs d'un cancer thyroïdien (*Kucharzewski M. Biol.trace Elem Res., 2002*)
- **Probable effet délétère de la carence en Se**
Chez les patients présentant une mutation activatrice de l'oncogène RAS, responsable d'une production accrue des dérivés actifs de l'oxygène
(*sugawara M. exp. Biol.Med., 2002*)

En résumé

- **Le sélénium est le « centre actif » de nombreuses sélénoprotéines impliquées dans les systèmes de défense contre le stress oxydant, la biosynthèse thyroïdienne et la fonction thyroïdienne**
 - **Des études d'association prometteuses**
 - Polymorphisme du promoteur de la sélénoprotéine S:
risque augmenté de thyroïdite de Hashimoto
 - Niveaux les plus bas en sélénium:
 - * risque accru de goitre ou de nodules
 - * constatés chez les patients avec maladie de Basedow récente
 - **Des études interventionnelles mitigées**
 - Résultats contradictoires sur la réduction des Ac anti TPO dans les thyroïdites de Hashimoto
 - Une seule étude en faveur de l'utilisation du sélénium dans l'OB modérée sans lien établi entre sévérité et l'activité de l'OB et le niveau de sélénium
 - lien entre valeurs basses de Se et auto-immunité thyroïdienne sans conclusion possible sur l'intérêt d'une supplémentation
-

En résumé

- **Les questions sans réponse**

- Quels marqueurs pour évaluer le statut individuel en Se ?

 - => probable élément clé dans le résultat de la substitution

La concentration plasmatique en Se ne reflète pas le fonctionnement des sélénoprotéines impliquées dans le métabolisme thyroïdien:

 - ⇒ peu d'intérêt en pratique courante

 - ⇒ apport intrathyroïdien de Se indépendant de la sélénoprotéine P (70% du Se plasmatique, rôle majeur de transport et de redistribution)

 - ⇒ inactivation des sélénoprotéines thyroïdiennes sans conséquence sur la morphologie et la fonction thyroïdienne !?

En résumé

■ Les questions sans réponse

- Les risques de la substitution ? Quelle dose ? Quelle durée ? Au sein de populations particulières telles que les femmes enceintes ?

Effet diabétogène potentiel du Se lors de substitution au long cours pour des doses de l'ordre de 200 $\mu\text{g}/\text{j}$

