

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM

وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Le statut de sélénium chez deux groupes de patients atteints des maladies thyroïdiennes auto-immunes d'Hashimoto et de Basedow nouvellement diagnostiqués : Etude cas-témoins*

Présenté par :

*METAHRI Leyla  
RAI Cherifa*

*Soutenu le 19 JUIN 2017*

**Jury**

**Président du jury :**

Pr Y. HAREK            Professeur en chimie

**Membres :**

Dr S.M. MEGHELLI

Maitre assistante en biophysique.

Dr L. LOUDJEDI

Assistant en endocrinologie

**Encadreur :**

Dr N. ABOUREJAL

Maitre assistante en toxicologie

**Co-encadreur :**

Dr D. MILOUD ABID

Assistante en toxicologie

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Le statut de sélénium chez deux groupes de patients atteints des maladies thyroïdiennes auto-immunes d'Hashimoto et de Basedow nouvellement diagnostiqués : Etude cas-témoins*

Présenté par :

*METAHRI Leyla  
RAI Cherifa*

*Soutenu le 19 JUIN 2017*

**Jury**

**Président du jury :**

Pr Y. HAREK            Professeur en chimie

**Membres :**

Dr S.M. MEGHELLI

Maitre assistante en biophysique.

Dr L. LOUDJEDI

Assistant en endocrinologie

**Encadreur :**

Dr N. ABOUREJAL

Maitre assistante en toxicologie

**Co-encadreur :**

Dr D. MILOUD ABID

Assistante en toxicologie

## **Remerciements**

*Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à Allah qui nous a donné le courage et la volonté d'achever ce travail.*

*Nous tenons à remercier particulièrement notre encadreur Dr N. ABOUREJAL (Maitre assistante en toxicologie), tout d'abord pour nous avoir donné cette chance d'étendre notre horizon professionnel par la réalisation d'un mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, pour la confiance qu'elle nous a accordé pour sa disponibilité et pour ses conseils avisés. Notre enthousiasme ne suffisait pas, ton expérience était nécessaire pour arriver là où nous devons arriver. Travailler avec vous est un puissant exercice de développement intérieur.*

*Nos remerciements vont également à notre Co-encadreur Dr D. MILOUD ABID (Assistante en toxicologie) pour nous avoir accompagné tout au long de rédaction de ce mémoire, pour le temps que vous avez consacré à relire et améliorer notre travail.*

*Mention très particulière au Pr BERBER, chef de service de médecine nucléaire et doyen de la faculté de médecine pour l'hospitalité et la liberté que vous nous avez accordé dans votre service pour mener à bien ce travail.*

*A notre président de jury, Pr Y. HAREK, pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury, de nous avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche et de nous avoir donné la possibilité de réaliser le dosage de sélénium. De nous accordant sa confiance pour mener à bien notre recherche.*

*Nous remercions également Dr S.M.MEGHELLI (Maitre assistant en biophysique) pour l'honneur que vous nous faite d'avoir accepté d'être membre de ce jury, pour l'aide que vous nous avez apporté et pour vos conseils précieux.*

*Notre respect, notre reconnaissance ainsi que notre vifs remerciements vont à Dr LOUDJEDI (Praticien spécialiste en endocrinologie), d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous souhaitons vivement associer à ces remerciements Monsieur BORSALI (Enseignant de biostatistique au sein de la faculté de médecine de Tlemcen) pour son appui en statistique et son aide qu'il nous a apporté pour la réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent également :*

*Au Dr KHELIL (Maitre assistante en endocrinologie). Nous vous sommes particulièrement reconnaissantes, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et pour votre aide qui a permis son aboutissement.*

*A l'ensemble du personnel du laboratoire de médecine nucléaire, pour leurs accueil toujours chaleureux qui nous a permis de nous intégrer si facilement, leurs disponibilité aussi bien pour l'aide qu'ils nous ont apportée , pour le dynamisme et la bonne humeur dont ils ont toujours fait preuve nous rendant les conditions de travail motivantes et agréables. Sans oublier les responsables de laboratoires de département de pharmacie Tlemcen.*

## ***Dédicaces***

*Du fond de mon cœur et avec un énorme plaisir je dédie mon travail :*

***À mon cher père,***

*Merci d'avoir été un père si tendre et si attentionné. J'espère que vous êtes heureux que je sois devenue pharmacienne comme vous le souhaitiez. Vous avoir comme modèle a été pour moi une vraie chance, votre présence sans faille à chaque instant est pour moi d'un grand réconfort.*

***À ma chère mère,***

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect et la reconnaissance que j'ai pour vous. Votre amour et votre patience m'ont accompagné à chacun de mes pas. J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles. Mon admiration pour la femme si courageuse que vous êtes est sans limite.*

***À mes chers frères, Abd El Kader , Mohamed El Amine et Zinedine***

*Que je remercie pour leur soutien et leurs encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux que vous. Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant le bonheur et le succès.*

***À mes chères, cousines Keltoum, Hanane et Sarra***

***À mes chères amies, Djaouhara, Yamina, Manel, Imène***

***Linda, Fatima, Sarra, Meriem A, Meriem B et Amel***

***À celles et ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail,***

*Qu'elles et qu'ils trouvent ici toute ma gratitude.*

***Cherifa Rai***

## ***Dédicaces***

*Avec l'aide de dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :*

### ***À mon cher père***

*En exprimant ma gratitude, mon profond d'amour et ma passion, pour sa confiance, son soutien moral et matériel et pour son amour infini.*

### ***À me chère mère***

*En exprimant de ma profonde gratitude et de mon incontestable reconnaissance, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde et tous l'amour dont elle m'entoure.*

### ***À mes chères sœurs Imène, Hanane, Hadjer et mon petit adorable frère Amine***

*Aucune dédicace ne serait exprimer assez profondément ce que je ressens envers vous. Merci d'être toujours là pour me soutenir dans les moments difficiles. Je vous dirais tout simplement, un grand merci, je vous aime.*

### ***À mes très chères amies Djaouhara, Fatima, Meriem B, Meriem A, Linda , Sarra, Yamina, Manel, Imène et Amel***

*En témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux et plein de bonnes promesses. En souvenir de nos éclats de rire, des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble. J'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.*

***À tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'élaboration de ce travail.***

***Leyla Metahri***

## Table des matières

Liste des abréviations.....	i
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	viii
Introduction .....	xi

### Revue bibliographique

### Chapitre I: Pathologies thyroïdiennes auto-immunes

<b>I. Rappel sur la thyroïde .....</b>	<b>1</b>
I. 1. Morphologie.....	1
I. 2. Vascularisation.....	2
I. 3. Embryologie.....	3
I. 4. Histologie.....	3
I. 5. Hormones thyroïdiennes .....	4
I. 5. 1. Transport plasmatique.....	5
I. 5. 2. Hormonosynthèse.....	5
I. 5. 3. Facteurs de régulation de la sécrétion et rôle des hormones thyroïdiennes .....	6
<b>II. Maladies auto-immunes de la thyroïde .....</b>	<b>8</b>
II. 1. La thyroïdite de Hashimoto .....	9
II. 1. 1. Définition.....	9
II. 1. 2. Epidémiologie.....	9
II. 1. 3. Facteurs de risques.....	10
II. 1. 4. Physiopathologie.....	10
II. 1. 5. Aspects Cliniques .....	12
II. 1. 6. Diagnostic .....	13
II. 1. 6. 1. Diagnostic Clinique .....	13
II. 1. 6. 2. Diagnostic biologique .....	13
II. 1. 6. 3. Diagnostic topographique.....	14
II. 1. 7. Traitement.....	15
II. 2. La maladie de Basedow .....	16
II. 2. 1. Définition.....	16
II. 2. 2. Epidémiologie.....	16

II. 2. 3. Aspect clinique .....	16
II. 2. 4. Facteurs de risque .....	17
II. 2. 5. Mécanismes immunopathologiques.....	17
II. 2. 6. Diagnostic .....	19
II. 2. 7. Evolution de la maladie de Basedow .....	22
II. 2. 8. Traitement.....	22
<b>Chapitre II: Etude monographique du sélénium</b>	
<b>I. Découverte et historique.....</b>	<b>26</b>
<b>II. Propriétés physico-chimiques .....</b>	<b>27</b>
<b>III. Sélénium dans l'environnement .....</b>	<b>30</b>
III. 1. Dans l'air .....	30
III. 2. Dans l'eau.....	30
III. 3. Dans le sol .....	31
III. 4. Dans les plantes.....	31
<b>IV. Utilisation et sources d'expositions du sélénium.....</b>	<b>32</b>
<b>V. Besoins et sources alimentaires de sélénium .....</b>	<b>34</b>
V. 1. Besoins quotidiens en sélénium.....	34
V. 2. Apport maximal tolérable pour le sélénium .....	34
V. 3. Sources alimentaires de sélénium.....	35
V. 3. 1. Formes du sélénium dans l'alimentation humaine .....	36
<b>VI. Cinétique et métabolisme .....</b>	<b>37</b>
VI. 1. Absorption.....	37
VI. 1. 1. Absorption gastro-intestinale .....	37
VI. 1. 2. Absorption respiratoire.....	37
VI. 1. 3. Absorption cutanée.....	38
VI. 2. Transport sanguin et distribution.....	38
VI. 3. Métabolisme .....	39
VI. 4. Excrétion .....	40
VI. 4. 1. Excrétion urinaire et fécale .....	40
VI. 4. 2. Excrétion biliaire .....	41
VI. 4. 3. Excrétion respiratoire .....	41
VI. 4. 4. Excrétion dans le lait maternel .....	42
VII. Facteurs influençant la cinétique .....	42
VII. 1. L'absorption.....	42



VII. 2. L'élimination .....	43
<b>VIII. Rôles du Sélénium dans l'organisme.....</b>	<b>44</b>
VIII. 1. Sélénium et la défense anti-oxydante .....	44
VIII. 1. 1. Oxydation .....	44
VIII. 1. 2. Rôle antioxydant de sélénium.....	45
VIII. 2. Autres rôles.....	47
<b>IX. Carence en sélénium .....</b>	<b>49</b>
IX. 1. La symptomatologie.....	49
IX. 2. Etiologies.....	49
IX. 2. 1. Physiologiques .....	49
IX. 2. 2. Pathologiques .....	49
IX. 2. 3. Facteurs exogènes .....	50
IX. 3. Les maladies liées à une carence en sélénium.....	50
<b>X. Effets toxiques.....</b>	<b>50</b>
X. 1. Toxicité aiguë .....	51
X. 1. 1. Extraprofessionnelle .....	51
X. 1. 2. Professionnelle .....	51
X. 2. Toxicité chronique.....	52
X. 2. 1. Sélénose chronique .....	52
X. 2. 2. Cancérogénicité et génotoxicité.....	52
X. 2. 3. Effets sur la reproduction et le développement .....	52
X. 3. Méthodes de dosage .....	53
X. 3. 1. Les techniques spectrométriques .....	53
X. 3. 2. Les techniques électrochimiques .....	54
X. 4. Analyse toxicologique .....	56
X. 4. 1. Valeurs moyennes dans les milieux biologiques .....	56
X. 4. 2. Biométrie, statut en sélénium .....	56
X. 5. Traitement.....	58
X. 6. Prévention en milieu professionnel .....	58
<b>Capitre III: Sélénium et maladies thyroïdiennes auto-immunes</b>	
<b>I. Rôle du sélénium dans la synthèse des hormones thyroïdiennes.....</b>	<b>61</b>
I. 1. Rôles des sélénoprotéines .....	62
I. 1. 1. Les deiodinases (DIO).....	63
I. 1. 2. La glutathion peroxydases (GPx).....	64

I. 1. 3. Sélénoprotéine S (SELENOS) .....	64
I. 1. 3. 1. Polymorphisme. ....	65
<b>II. Sélénium et auto-immunité.....</b>	<b>65</b>
<b>III. Sélénium et auto-immunité thyroïdienne .....</b>	<b>67</b>
<b>IV. Données épidémiologiques .....</b>	<b>68</b>
<b>Partie pratique</b>	
<b>I. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>72</b>
I. 1. Objectif principal .....	72
I. 2. Objectif secondaire .....	72
<b>II. Matériels et méthodes .....</b>	<b>72</b>
II. 1. Type d'étude .....	72
II. 2. Population d'étude .....	72
II. 2. 1. Critères d'inclusion.....	72
II.2.2. Critères de non inclusion .....	73
II. 3. Ethique.....	74
II. 4. Recrutement des patients .....	74
II.5. Recueil des données.....	75
II.6. Nombre de patients .....	75
II.7. Prélèvements et conservation des échantillons .....	75
II.8. Paramètres étudiés .....	76
II.8.1. Paramètre principal .....	76
II.8.2. Paramètres hormonaux et immunologiques.....	76
II. 9. Dosage des paramètres étudiés .....	76
II. 9. 1. Dosage de sélénium .....	76
II. 9. 1. 5. Protocole de dosage .....	78
II. 9. 2. Dosage de la TSH .....	78
II. 9. 3. Dosage de la FT4 .....	78
II. 9. 4. Dosage des anticorps anti-TPO.....	79
II. 9. 5. Dosage des anticorps anti-hTg.....	79
II. 9. 6. Dosage des anticorps anti-RTSH : .....	79
II. 9. 7. Analyse statistique des données.....	79
<b>III. Résultats : .....</b>	<b>79</b>
III. 1. 1. Paramètres descriptives de la population : .....	79
III. 1. 2. Description de la population d'étude .....	81
III. 1. 2. 1. Le sexe : .....	81

III. 1. 2. 2. Tranches d'âge .....	82
III. 1. 2. 3. Tranches d'âge et sexe.....	83
III. 1. 2. 4. Indice de masse corporelle .....	84
III. 1. 2. 5. Tranches d'IMC et sexe.....	85
III. 1. 2. 6. Catégorie socioprofessionnelle.....	86
III. 1. 3. Données de santé .....	87
III. 1. 3. 1. Statut eu/hypo thyroïdien des cas d'HT .....	87
III. 1. 3. 2. Antécédents familiaux de dysthyroïdies.....	87
III. 1. 3. 4. Situation matrimoniale .....	88
III. 1.3. 5. Contraception hormonale .....	89
III. 1. 3. 6. Le nombre de grossesses/ nombre d'enfants .....	90
III. 1. 3. 7. Ménopause.....	91
III. 1. 3. 8. Statut tabagique .....	92
III. 1. 3 .9. Stress .....	93
III. 1. 3. 10. Prise de vitamines.....	94
III. 1. 4. Alimentation.....	95
III. 1. 5. Distribution des taux de Sélénium.....	97
III. 1. 6. Analyse multi-variée .....	99
III. 1. 6. 1. Sélénium et le sexe .....	99
III. 1. 6. 2. Sélénium et l'âge .....	100
III. 1. 6. 3. Sélénium et l'IMC .....	101
III. 1. 6. 4. Sélénium et principales présentations cliniques et biologiques de la thyroïdite d' Hashimoto .....	102
III. 1. 6. 5. Sélénium et les ATCD familiaux de dysthyroidie.....	102
III. 1. 6. 6. Sélénium et la prise de contraception hormonale.....	103
III. 1. 6. 7. Sélénium et le survenu de Ménopause .....	104
III. 1. 6. 8. Sélénium et le statut Tabagique.....	105
III. 1. 6. 9. Sélénium et le stress .....	106
III. 1. 6. 10. Sélénium et la prise de vitamines .....	108
III. 1. 6. 11. Sélénium et alimentation .....	109
III. 1. 6 .12. Sélénium et situation matrimoniale .....	114
III. 1. 6. 13. Sélénium et nombre de grossesses.....	115
III. 1. 6. 14. Sélénium et nombre d'enfants .....	116
III. 1. 6. 15. Sélénium et niveaux socioéconomique.....	117
III. 1. 7. Résultats des tests statistiques .....	118

<b>IV. Discussion .....</b>	<b>120</b>
<b>VI. Conclusion et perspectives.....</b>	<b>124</b>
<b>VII. Références bibliographiques.....</b>	<b>125</b>
<b>Annexes</b>	

## Liste des abréviations

- (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Se:** Dimethylsélénium.
- (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Se<sup>+</sup> :** Ion triméthylsélénonium.
- (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Se-CH<sub>2</sub>-COOH :** Sélénobétaine.
- [(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>]:** Sélénure d'ammonium.
- ACGIH:** American conference of governmental industrial hygienists.
- AC-Tg:** Anticorps anti-thyroglobuline.
- AC-TPO:** Anticorps anti-thyroperoxydase.
- ADCC:** Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.
- ADP:** Adénosine diphosphate.
- Ag :** Antigène.
- AITD:** Autoimmune thyroiditis disease.
- Al :** Aluminium.
- Al<sub>2</sub>Se<sub>3</sub> :** Sélénure d'aluminium.
- AMT:** Apport maximal tolérable.
- AND:** Acide désoxyribonucléique.
- Anti-RTSH:** Anticorps anti-récepteur de la TSH.
- AT :** Autoimmune Thyroiditis.
- ATCD :** Antécédents.
- ATP:** Adénosine triphosphate.
- ATS :** Antithyroïdiens de synthèse.
- ATSDR:** Agency for toxic substances and disease registry.
- BAL:** Biological action level.
- Br:** Brome.
- CD<sup>+</sup>:** Cluster of differentiation 4.
- CdSe:** Sélénure de cadmium.
- cGPx :** Glutathion peroxydases cytosoliques.
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:** Dichlorométhane.
- CH<sub>3</sub>SeCH<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>COOH:** Méthylsélénocystéine.
- CH<sub>3</sub>SeCys:** Méthyl-sélénocystéine.
- CH<sub>3</sub>SeH:** Méthyl sélénol.
- CIRC :** Centre international de recherche sur le cancer.
- Cl:** Chlor.
- CMH :** Complexe majeur d'histocompatibilité.
- Con A:** Concavoline A.
- CRP :** Protéine C réactive.
- CSe<sub>2</sub> :** Disélénure de carbone.
- CSS :** Conseil Supérieur de la Santé.
- CTLA-4:** Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.
- CuSeO<sub>4</sub> :** Séléniate de cuivre.
- D<sup>20</sup><sub>4</sub>:** Densité.
- DAG:** Diacylglycérol.
- DIT:** Di-iodo-tyrosine.
- DMDSe :** Diméthylsélénure.
- DMSe:** Diméthylsélénure.
- DOI:** Deiodinases.

**DPACSV** : Voltampérométrie d'absorption impulsionnelle à redissolution cathodique.

**DuOx** : Double oxydase.

**ECS**: Electrode au calomel saturé.

**EDXRF** : Fluorescence X à dispersion d'énergie.

**EDXRF** : Spectrométrie d'émission des rayons X ou fluorescence X.

**EFSA**: European Food Safety Authority.

**ELISA**: Enzyme-linked immunosorbent assay

**ER** : Réticulum endoplasmique.

**F** : Femme.

**Fas-L** : Fas ligand.

**FeS<sub>2</sub>** :Disulfure de fer.

**FIOH**: Finnish institute of occupational Health.

**FOXP3**: Forkhead box P3.

**G6PDH**: Glucose-6-phosphate déshydrogénase.

**GD**: Graves's disease.

**GO**: Graves's ophthalmopathy.

**GPx** : Glutathion peroxydase.

**GPX1** : Glutathion peroxydase cytosolique.

**GPX2** : Glutathion peroxydase plasmatique.

**GPX3**: Glutathion peroxydase phospholipidique.

**GPX4**: Glutathion peroxydase gastrointestinal.

**GSH** : Glutathion.

**GS-SeH** :Glutathioselenol.

**GS-Se-SG** : Selenodiglutathione.

**H** : Homme.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxyde d'hydrogène.

**H<sub>2</sub>Se**:Séléniure d'hydrogène.

**H<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>**:Acide sélénieux (sélénite).

**H<sub>2</sub>SeO<sub>4</sub>** : Acide séléinique (sélénate).

**Hg**: Mercure.

**HG-AFS** : Génération d'hydrures-spectrométrie d'émission atomique.

**HLA DR3** : Human leukocyte antigen - antigen D related 3.

**HLA-DR** : Human Leukocyte Antigen - antigen D Related.

**HSePO<sub>3</sub><sup>-2</sup>** : Séléinophosphate.

**HT**: Thyroïdite de Hashimoto.

**I k B**: kappa B inhibitor.

**I<sup>131</sup>** : Iode 131.

**ICP-AES**: Emission atomique à plasma induit.

**ICP-MS** : Spectrométrie de masse utilisant un plasma comme source d'ions.

**ID1**: Iodothyronine 5'-deiodinase type I.

**ID2**: Iodothyronine 5'-deiodinase type II.

**ID3**: Iodothyronine 5'-deiodinase type III.

**I-E:** Courbe intensité-potentiel.

**IFN- $\gamma$ :** Interferon gamma.

**Ig :** Immunoglobulines.

**IL :** Interleukine.

**IMC :** Indice de masse corporelle.

**KPa:** Kilopascal.

**LATS:** Long acting thyroid stimulator.

**LD:** Limite de détection.

**LT :** Lymphocyte T.

**Lv :** Livermorium.

**MAI :**Maladies auto-immunes.

**MAK :** Concentration maximale sur le lieu de travail.

**MeSeH :**Méthane séléniol.

**MHC:** Major histocompatibility complex.

**MIT:** Mono-iodo-tyrosine.

**Mn :** Manganèse.

**MSeCyst :** Méthylsélénocystéine.

**MTAI :** Maladies auto-immunes de la thyroïde.

**N°CAS:** Chemical Abstracts Service number.

**Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>:** Sélénite de sodium.

**Na<sub>2</sub>SeO<sub>4</sub>:**Séléniate de sodium.

**NAA :** Activation neutronique.

**NADH:** Nicotinamide adénine dinucléotide.

**NADPH/H:**Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**NFk B:** Nuclear factor-kappa B.

**NFS:** Numération formule sanguine.

**NIS:** Symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>.

**NO:** Oxyde nitrique.

**NOAEL:**No-observed-adverse-effect level.

**NTP:** National Toxicology Program.

**O:** Oxygène.

**O<sub>2</sub> :** Dioxygène.

**O<sub>2</sub><sup>-</sup> :** Anion superoxyde

**OH<sup>•</sup>:** Radical hydroxyle.

**OMS :** Organisation mondiale de la santé.

**OR :** Odds-ratio.

**P :** Prévalence.

**pGPx :** glutathion peroxydasesplasmatisques.

**PH :** Potentiel d'hydrogène.

**PHGPx :** phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase.

**Pi:** phosphate inorganique.

**Po:** Polonium.

**Ppm:** Partie par million.

**PTU:** Propylthiouracile.

**RANKL:** Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

**ROOH:** Hydroperoxydes.

**ROS:** Reactive oxygen species.

**rT3:** Reverse-triiodothyronine.

**S** : Soufre.

**SAAET SAAF** : Spectrométrie d'absorption atomique, excitation four électrique.

**SAAF** : Spectrométrie d'absorption atomique, excitation flamme.

**Se** : Sélénium élémentaire.

**Se(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>** : Diméthylsélénide.

**Se(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>** : Triméthylsélénonium.

**Se<sup>-2</sup>** : Séléniure.

**Se-Cyst** : Sélénocystéine.

**SeF<sub>6</sub>** : Hexafluorure de sélénium.

**Se-GR** : Sélénium dans les érythrocytes.

**-SeH** : Groupement séléniol.

**Sel P** : Sélénoprotéine P.

**Sel W** : Sélénoprotéine W.

**SeMet** : Sélénométhionine.

**SeO** : Oxyde de sélénium.

**SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>** : Sélénite.

**SeO<sub>2</sub>** : Dioxyde de sélénium.

**SeO<sub>2</sub>** : Sélénium dioxyde.

**SeO<sub>2</sub>**:Dioxyde de sélénium.

**SeO<sub>3</sub>** : Trioxyde de sélénium.

**SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup>** Séléniate.

**SeOCl<sub>2</sub>** : Oxychlorure de sélénium.

**SeOCl<sub>2</sub>**: Oxychlorure de sélénium.

**Sep 15** : Sélénoprotéine 15.

**Se-Pl/Se** : Sélénium dans le plasma ou le sérum.

**SEPS1** :Selenoprotein S.

**SeS** : Sulfure de sélénium.

**SeS<sub>2</sub>** : Disulfure de sélénium.

**Se-SgT** : Sélénium dans le sang total.

**-SH**: Groupement thiol.

**T2** :Diiodothyronine.

**T3** : Triiodothyronine.

**T4** : Thyroxine.

**Tab**: Anticorps anti-thyroïdien.

**TAO**: Thyroid associated orbitopathy.

**TBG**: Thyroxine binding globulin.

**TC** : Cancer de la thyroïde.

**TCR**: T cell receptor.

**Te** : Tellure.

**Tg**: Thyroglobuline.

**TGF**: Tumor Growth Factor.

**Th**: Cellules T helper.

**ThOx**: Thyrooxydase.

**TLR**: Toll-like receptors.

**TLV-TWA**:Threshold limit value -Time-weighted average.

**TNF**: Tumor necrosis factor.

**TPO**: Thyroperoxydase.

**TRAb**: Thyrotropin receptor antibodies.

**TREG**: Regulatory T cells.

**TRH**: Thyrotropin releasing hormone.

**TRR**: Thioredoxine reductase.



**TSH:** Thyroid-stimulating hormone.

**TxnRd :** Thiorédoxines réductases.

**US-EPA:**United Statesenvironmental protection agency.

**UV :** Ultraviolet.

**VIMP :** Interacting membrane selenoprotein.

**VIP:** Vasoactive intestinal peptid.

**VLEP :** Valeur limite d'exposition professionnelle.

**Vs :** Vitesse de sédimentation.

**WSe<sub>2</sub> :** Diséléniure de tungstène.

**X:** Halogène.

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Les principaux types de MTAI.....	8
<b>Tableau II:</b> Les principaux autoantigènes thyroïdiens.....	11
<b>Tableau III:</b> Propriétés physiques de quelques formes du sélénium .....	28
<b>Tableau IV:</b> Formes chimiques du sélénium. ....	29
<b>Tableau V:</b> Utilisations du sélénium et de ses composés.....	33
<b>Tableau VI:</b> Apport adéquat pour le sélénium .....	34
<b>Tableau VII:</b> Quantité de sélénium dans quelques aliments.....	36
<b>Tableau VIII:</b> Récapitulatif des rôles du sélénium .....	46
<b>Tableau IX :</b> Exemple des maladies liées au manque de sélénium .....	50
<b>Tableau X:</b> Les techniques analytiques les plus utilisées en analyses de traces et d’ultra-traces et ordre de grandeur de la limite de détection en sélénium .....	53
<b>Tableau XI:</b> Moyennes dans les milieux biologiques.....	56
<b>Tableau XII:</b> Valeurs limites d’exposition professionnelle.....	59
<b>Tableau XIII :</b> Les intervalles de normalité de ces paramètres hormonaux et immunologiques.....	76
<b>Tableau XIV:</b> Paramètres descriptives de la population de l’étude.....	80
<b>Tableau XV:</b> Répartition des femmes atteintes d’HT en fonction du nombre de grossesses et du nombre d’enfants.....	90
<b>Tableau XVI:</b> Répartition des femmes atteintes de GD en fonction du nombre de grossesses et du nombre d’enfants.....	91
<b>Tableau XVII:</b> Répartition des cas d’HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium.....	95
<b>Tableau XVIII:</b> Répartition des cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium.....	96
<b>Tableau XIX:</b> Les paramètres de distribution des taux moyennes de sélénium (1 <sup>er</sup> quartile, Minimum, Minimum, Médiane, Maximum, 3 <sup>ème</sup> quartile, Moyenne) chez HT. ....	97
<b>Tableau XX:</b> Les paramètres de distribution des taux moyennes de sélénium (1 <sup>er</sup> quartile, Minimum, Minimum, Médiane, Maximum, 3 <sup>ème</sup> quartile, Moyenne) chez GD.....	98
<b>Tableau XXI:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. ....	113
<b>Tableau XXII:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les témoins d’HT en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. ....	113
<b>Tableau XXIII:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. ....	114
<b>Tableau XXIV:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les témoins de GD en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium.....	114
<b>Tableau XXV:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT de et leurs témoins de en fonction de la situation matrimoniale. ....	115
<b>Tableau XXVI:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas GD de et leurs témoins de en fonction de la situation matrimoniale. ....	115
<b>Tableau XXVII:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes de HT et leurs témoins de en fonction de nombre de grossesses. ....	116
<b>Tableau XXVIII:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes de GD et leurs témoins en fonction de nombre de grossesses. ....	116

<b>Tableau XXIX :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes d'HT et leurs témoins de en fonction de nombre d'enfants.....	116
<b>Tableau XXX:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes de GD et leurs témoins en fonction de nombre de grossesses.....	117
<b>Tableau XXXI:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d' HT et leurs témoins en fonction de leurs niveaux socioéconomique.....	117
<b>Tableau XXXII:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins de en fonction de leurs niveaux socioéconomique.....	117
<b>Tableau XXXIII:</b> Résultats des tests statistiques pour le Se et les différents paramètres étudiés....	118
<b>Tableau XXXIV:</b> Analyse d'une association (Odds-ratio) .....	119
<b>Tableau XXXV:</b> Tableau comparatif entre notre étude et l'étude de Bülow Pedersen.....	121

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Schémas représentant la thyroïde en vue antérieure à gauche et en coupe sagittale à droite...	1
<b>Figure 2:</b> Vascularisation de la thyroïde –vue antérieure.....	2
<b>Figure 3:</b> Coupe histologique montrant des follicules normaux .....	3
<b>Figure 4:</b> Follicule thyroïdien et thyrocyte.....	3
<b>Figure 5:</b> Formules chimiques de T3 et de T4.....	4
<b>Figure 6:</b> Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	5
<b>Figure 7:</b> Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	6
<b>Figure 8:</b> Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes ...	6
<b>Figure 9:</b> Infiltrat lymphoïde & centre germinatif.....	8
<b>Figure 10:</b> Rôle de l'équilibre Th1 / Th2 dans la régulation de l'auto-immunité thyroïdienne et l'expression phénotypique de la maladie thyroïdienne auto-immune.....	11
<b>Figure 11:</b> Echographie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto.....	13
<b>Figure 12:</b> Scintigraphie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto.....	15
<b>Figure 13:</b> Surveillance biologique.....	14
<b>Figure 14:</b> Mécanisme immunopathologique de la maladie de Hashimoto et de Basedow.....	17
<b>Figure 15:</b> Aspect d'un goitre.....	19
<b>Figure 16:</b> Myxœdème pré tibial à la face antérieure des jambes.....	19
<b>Figure 17:</b> Acropathie basedowienne avec épaissement des doigts et hippocratisme digital.....	20
<b>Figure 18:</b> Aspect scintigraphique d'une maladie de Basedow.....	21
<b>Figure 19 :</b> Evolution biogéochimique théorique du sélénium en fonction des conditions rédox du milieu.....	29
<b>Figure 20 :</b> Cycle du sélénium dans la nature .....	30
<b>Figure 21 :</b> Structure chimique de la sélénocystéine, Sélénométhionine et de la sélénonéine.....	35
<b>Figure 22 :</b> Schéma du métabolisme du sélénium chez l'homme .....	40
<b>Figure 23:</b> Métabolisme et élimination du sélénium .....	42
<b>Figure 24 :</b> Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.....	44
<b>Figure 25 :</b> Formation des radicaux libres et leurs conséquences .....	45
<b>Figure 26 :</b> mécanisme d'action du sélénium .....	47
<b>Figure 27 :</b> Cellule polarographique accompagnée des trois électrodes composant le système potentiostatique. (a) La cellule, (b) l'électrode de travail, (c) l'électrode de référence et (d) l'électrode auxiliaire.....	55
<b>Figure 28 :</b> Rôle des sélénoprotéines spécifiques dans la synthèse des hormones thyroïdiennes chez l'homme (adapté de Beckett GJ et Arthur JR).....	62
<b>Figure 29 :</b> Protéines et facteurs pertinents impliqués dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes dans les thyrocytes.....	63
<b>Figure 30 :</b> Métabolisme des hormones thyroïdiennes par les deiodinases de types 1, 2 et 3.....	64
<b>Figure 31 :</b> Rôle de La GPX.....	64
<b>Figure 32 :</b> Sélénium et immunité .....	65
<b>Figure 33 :</b> Les conséquences d'un apport faible en sélénium sur l'activité des diverses sélénoprotéines.....	66
<b>Figure 34 :</b> Un modèle schématique pour le mode d'action d'un niveau physiologique de sélénite de sodium sur l'expression de TNF- $\alpha$ et la production de ROS au cours de la réponse mitogène à cellules T induites par la Con A .....	67
<b>Figure 35 :</b> Effets d'une carence en sélénium sur l'immunité innée et adaptative.....	68
<b>Figure 36 :</b> Effets du sélénium sur la thyroïde.....	70
<b>Figure 37 :</b> Appareillage de polarographie de DPCSV.....	77
<b>Figure 38:</b> Répartition des cas d'HT et leurs témoins selon le sexe.....	79
<b>Figure 39:</b> Répartition des cas de GD et leurs témoins selon le sexe.....	79
<b>Figure 40:</b> Répartition des cas d'HT selon les tranches d'âge.....	82
<b>Figure 41:</b> Répartition des cas de GD selon les tranches d'âge.....	82
<b>Figure 42 :</b> Répartition des cas d'HT par sexe selon les tranches d'âge.....	83
<b>Figure 43 :</b> Répartition des cas de GD par sexe selon les tranches d'âge.....	83

<b>Figure 44</b> : Répartition des cas d'HT selon les tranches d'IMC. ....	84
<b>Figure 45</b> : Répartition des cas de GD selon les tranches d'IMC. ....	84
<b>Figure 46</b> : Répartition des cas d'HT par sexe selon les tranches d'IMC .....	85
<b>Figure 47</b> : Répartition des cas de GD par sexe selon les tranches d'IMC.....	85
<b>Figure 48</b> : Répartition des cas d'HT par sexe selon la catégorie socioprofessionnelles.....	84
<b>Figure 49</b> : Répartition des cas de GD par sexe selon la catégorie socioprofessionnelles.....	84
<b>Figure 50</b> : Répartition des cas d'HT selon la présentation clinique et biologique.....	85
<b>Figure 51</b> : Répartition des cas d'HT selon les ATCD familiaux de dysthyroïdies.....	85
<b>Figure 52</b> : Répartition des cas de GD selon les ATCD familiaux de dysthyroïdies.....	86
<b>Figure 53</b> : Répartition des cas d'HT selon la situation matrimoniale.....	86
<b>Figure 54</b> : Répartition des cas de GD selon la situation matrimoniale.....	87
<b>Figure 55</b> : Répartition des femmes atteintes d'HT selon la prise de contraception hormonale.....	87
<b>Figure 56</b> : Répartition des femmes atteintes de GD selon la prise de contraception hormonale.....	88
<b>Figure 57</b> : Répartition des femmes atteintes d'HT selon la survenue de ménopause.....	89
<b>Figure 58</b> : Répartition des femmes atteintes de GD selon la survenue de ménopause.....	90
<b>Figure 59</b> : Répartition des cas atteints d'HT et leurs témoins en fonction du statut tabagique.....	90
<b>Figure 60</b> : Répartition des cas atteints de GD et leurs témoins en fonction du statut tabagique.....	91
<b>Figure 61</b> : Répartition des cas atteints d'HT et leurs témoins en fonction du stress au quotidien .....	91
<b>Figure 62</b> : Répartition des cas atteints de GD et leurs témoins en fonction du stress au quotidien.....	92
<b>Figure 63</b> : Répartition des cas atteints d'HT et leurs témoins selon la prise de vitamines .....	92
<b>Figure 64</b> : Répartition des cas atteints de GD et leurs témoins selon la prise de vitamines .....	93
<b>Figure 65</b> : Statut en sélénium chez les patients atteint d'HT et leurs témoins .....	95
<b>Figure 66</b> : Statut en sélénium chez les patients atteint de GD et leurs témoins .....	96
<b>Figure 67</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction du sexe .....	103
<b>Figure 68</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction du sexe. ....	97
<b>Figure 69</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de l'âge.....	103
<b>Figure 70</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de l'âge.....	98
<b>Figure 71</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de l'IMC.....	99
<b>Figure 72</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de l'IMC.....	99
<b>Figure 73</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction des principales présentations cliniques et biologiques .....	100
<b>Figure 74</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction des ATCD familiaux de dysthyroïdie .....	100
<b>Figure 75</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction des ATCD familiaux de dysthyroïdie .....	101
<b>Figure 76</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de la prise de contraception hormonale.....	101
<b>Figure 77</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la prise de contraception hormonale.....	102
<b>Figure 78</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de la survenue de la ménopause.....	102
<b>Figure 79</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la survenue de la ménopause .....	104
<b>Figure 80</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction du statut tabagique. ....	103
<b>Figure 81</b> : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction du statut tabagique. ....	104

<b>Figure 82:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT et leurs témoins en fonction du stress.....	106
<b>Figure 83:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction du stress.....	106
<b>Figure 84 :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT et leurs témoins en fonction de la prise de vitamines .....	106
<b>Figure 85 :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la prise de vitamines .....	106
<b>Figure 86 :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des fruits de mer. ....	107
<b>Figure 87 :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas De GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des fruits de mer. ....	107
<b>Figure 88 :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation de viande .....	109
<b>Figure 89 :</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation de viande.....	109
<b>Figure 90:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des œufs.....	109
<b>Figure91:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des œufs.....	109
<b>Figure 92:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d’HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des céréales .....	111
<b>Figure 93:</b> Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des céréales .....	111

# INTRODUCTION

Le sélénium (Se) est un oligo-élément, fut d'abord connu comme un élément toxique, est maintenant considéré comme un micronutriment important pour l'organisme. Ce micronutriment essentiel joue un rôle pivot dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques y compris l'immunité, la fertilité masculine, et la fonction thyroïdienne. De plus, son rôle comme agent anticancéreux a été récemment démontré<sup>[1]</sup>.

Le rôle majeur exercé par le sélénium vient de son incorporation dans des protéines sous forme de sélénocystéine (SeCyst)<sup>[1]</sup>. Qui jouent un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre les attaques radicalaires<sup>[2]</sup>. En outre, l'efficacité du sélénium par supplémentation a été largement étudiée dans des essais cliniques, montrant qu'une supplémentation par le sélénium réduit l'incidence et la mortalité d'au moins cinq types de cancers humains, y compris cancer de la prostate et du foie<sup>[3][4]</sup>.

L'exposition de la population générale au Se s'effectue essentiellement par l'alimentation. La teneur en Se des aliments dépend fortement de leur provenance géographique. Les doses quotidiennes recommandées pour l'adulte varient de 35 à 75 µg/j<sup>[5]</sup>.

Cependant ces apports peuvent être insuffisants et les personnes carencées en sélénium auront une probabilité accrue de développer plusieurs maladies telles que la maladie de Keshan. Cette maladie virale qui endommage les parois cardiaques et induit une cardiomyopathie. Elle a été observée pour la première fois dans la région de Keshan, en Chine, où la population est carencée en raison de la pauvreté des sols en sélénium, une supplémentation en sélénite de sodium ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) a permis l'éradication presque totale de cette maladie<sup>[6]</sup>.

Vu que la thyroïde appartient aux organes ayant le contenu le plus élevé de sélénium, en raison de l'expression de plusieurs enzymes Se-dépendantes qui sont importantes dans le maintien du métabolisme des hormones thyroïdiennes telles que les désiodinases (DIO) et dans la protection des cellules thyroïdiennes contre l'excès de peroxyde d'hydrogène généré lors de la production des hormones thyroïdiennes. Une carence grave en Se a été associée à un dysfonctionnement thyroïdien<sup>[7]</sup> et un faible apport en Se pourrait prédisposer à l'initiation ou la progression de l'auto-immunité thyroïdienne<sup>[6]</sup> de fait de son rôle anti-radicalaire et ses propriétés immuno-modulatrices.

La maladie de Graves (Graves disease : GD) et la thyroïdite d'Hashimoto (HT) sont les principales présentations cliniques des maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD), caractérisées par une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien, et cliniquement par la thyrotoxicose et l'hypothyroïdie, respectivement. Les points communs entre ces deux formes sont la présence d'auto anticorps dirigés contre les constituants de la thyroïde, l'existence d'une certaine prédisposition génétique et la présence au sein du parenchyme thyroïdien d'un infiltrat lymphocytaire. Leur prévalence est importante : 10-13 % des femmes et 3 % des hommes de la population générale<sup>[8]</sup>.



Des études ont montré qu'une supplémentation en Se chez des patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto permet la réduction de titre des anticorps anti-thyroperoxydase <sup>[9]</sup>. De plus elle permet aussi une amélioration de la qualité de vie et une diminution de l'atteinte ophtalmologiques des patients présentant une orbitopathie basedowienne modérée <sup>[10]</sup>.

Cette thérapie utilisée au cours de ces maladies auto-immunes ; suggérant une possible implication d'une carence en sélénium dans l'apparition de ces maladies auto-immunes. Néanmoins ces données purement épidémiologiques ne permettent évidemment pas d'établir un lien de causalité.

A cet effet et afin de frayer un chemin à des recherches plus approfondies, nous allons, dans cette présente étude, évaluer le statut de sélénium chez deux groupes de patients atteints d'une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto et d'une maladie Basedow nouvellement diagnostiqués par rapport à deux groupes témoins volontaires supposés sains.

REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : MALADIES  
THYROIDIENNES AUTO-  
IMMUNES

# I. Rappel sur la thyroïde

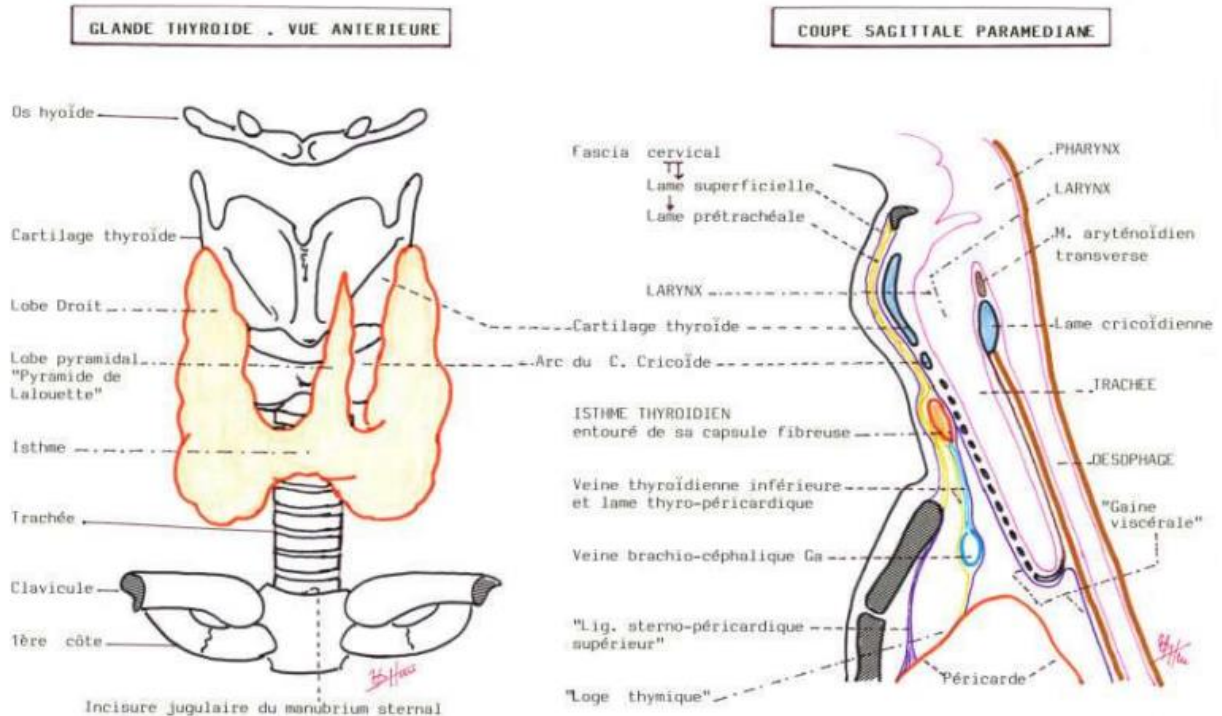
## I. 1. Morphologie

La thyroïde est une glande endocrine impaire située dans la région cervicale médiane basse, formée de deux lobes reliés par un isthme. On nomme les deux lobes : droit et gauche, l'isthme ou pyramide de Lalouette sera généralement déporté vers le lobe gauche. L'ensemble a la forme d'un papillon si on l'observe en vue antérieure (figure 1).

Elle se loge physiologiquement le long du complexe trachéo-laryngé. De consistance ferme, de couleur rosée, pesant de 25 à 30 grammes (qui en fait d'elle la plus grosse glande endocrine), elle mesure de 6 à 8 centimètres en hauteur.

Elle est entourée d'une capsule vasculaire où se situent les glandes parathyroïdes. Sa face antéro-latérale est recouverte par le muscle sterno-thyroïdien (figure 1) et plus en avant par le ventre antérieur du muscle omo-hyoïdien et le muscle sterno-thyoïdien.

Elle est amarrée par de solides ligaments à la paroi antérieure de la trachée cervicale, conduit cartilagineux qui permet le passage de l'air entre les poumons et le larynx. Cet amarrage explique pourquoi la glande thyroïde ascensionne à la déglutition <sup>[11]</sup>.



**Figure 1:** Schémas représentant la thyroïde en vue antérieure à gauche et en coupe sagittale à droite <sup>[12]</sup>.

## I. 2. Vascularisation

Cet organe est très vascularisé : tout d'abord par l'artère thyroïdienne supérieure, branche de l'artère carotide externe ; puis par l'artère thyroïdienne inférieure, branche du tronc artériel thyro-cercical, lui-même naissant de l'artère sub-clavière ; enfin par l'artère thyroidea ima ou artère thyroïdienne moyenne, inconstante, branche collatérale de la crosse de l'aorte. Il existe entre ces différentes artères de nombreuses anastomoses.

Le débit sanguin est de 100 ml/min, soit 4 ml/g/min : un des plus élevés de l'organisme. On trouve également un riche réseau veineux composé de la veine thyroïdienne supérieure, de la veine thyroïdienne moyenne (toutes deux se jettent dans la veine jugulaire interne) et de la veine thyroïdienne inférieure, qui, elle, se jette dans le tronc veineux brachio-céphalique. Tout ce réseau est lui aussi régulé par de beaucoup d'anastomoses (figure 2).

Ce très riche réseau artériel et veineux rend la dissection de la glande thyroïde délicate <sup>[11]</sup>.

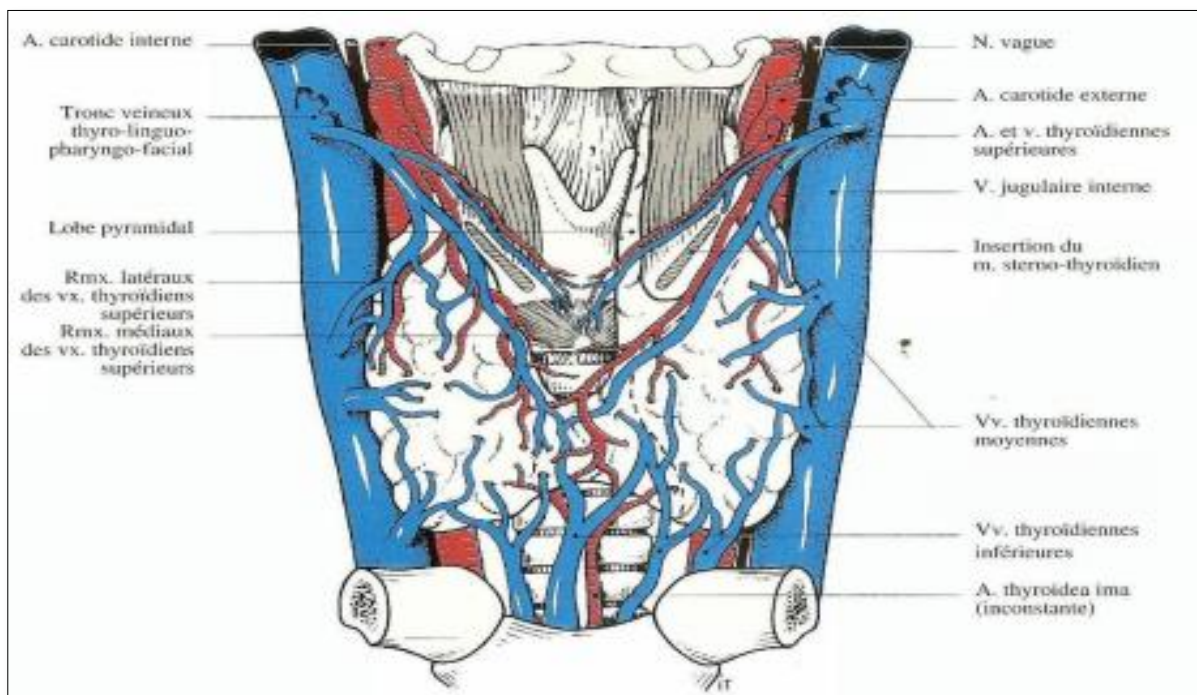


Figure 2: Vascularisation de la thyroïde –vue antérieure.

## I. 3. Embryologie

Le diverticule thyroïdien apparaît dès la troisième semaine entre le premier et le deuxième arc branchial. Il s'enfonce dans le mésoblaste sous-jacent et descend à l'avant de l'intestin pharyngien par le canal thyroéglasse sous forme d'un diverticule bilobé.

Ensuite l'ébauche thyroïdienne migre en direction caudale et ventralement par rapport à l'os hyoïde et aux cartilages du larynx pour atteindre à la septième semaine sa situation définitive à l'avant de la trachée. La thyroïde est alors composée d'un petit isthme médian et de deux

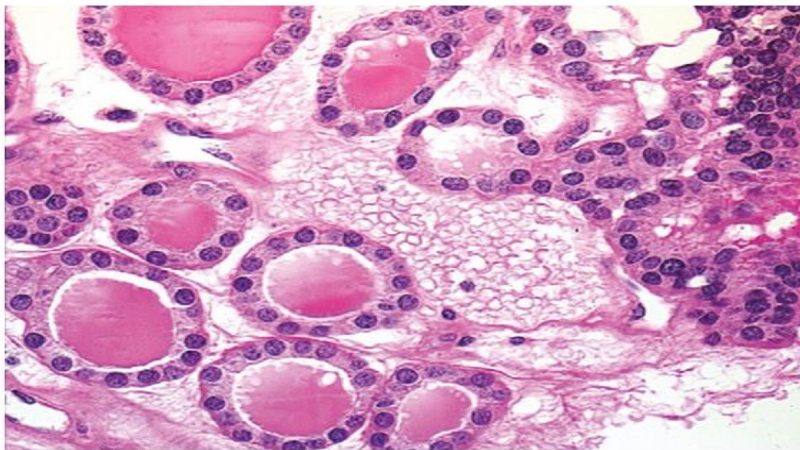
lobes. Tout au long de sa migration la thyroïde reste connectée à la langue par le canal thyroglosse, mais celui-ci finit par s'oblitérer.

La thyroïde est fonctionnelle dès le troisième mois. Les cellules produisant la thyroxine T4 et la tri-iodothyroxine T3 sont dérivées de l'endoderme. Les cellules produisant la calcitonine proviennent de la fusion de la thyroïde avec les corps ultimobranchiaux préalablement infiltrés par des cellules de la crête neurale. Les vaisseaux sanguins et la capsule de tissu conjonctif, quant à eux, proviennent du mésoderme splanchnique entourant le diverticule thyroïdien.

Tout au long de la descente embryologique de la thyroïde, l'organe peut interrompre sa descente et nous pouvons alors avoir une thyroïde à position ectopique<sup>[11]</sup>.

#### **I. 4. Histologie**

Des cloisons fibreuses divisent la glande thyroïde en pseudo-lobules. Ces lobules sont composés de follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres (figure 3).



**Figure 3:** Coupe histologique montrant des follicules normaux (cliché Dr Jerzy Klijanienko, Institut Curie).

Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires (appelés thyrocytes, à la forme plutôt rectangulaire) délimitant une cavité (l'espace folliculaire) contenant la substance colloïde, matériel protéique qui est essentiellement composé de la thyroglobuline (figure 4).

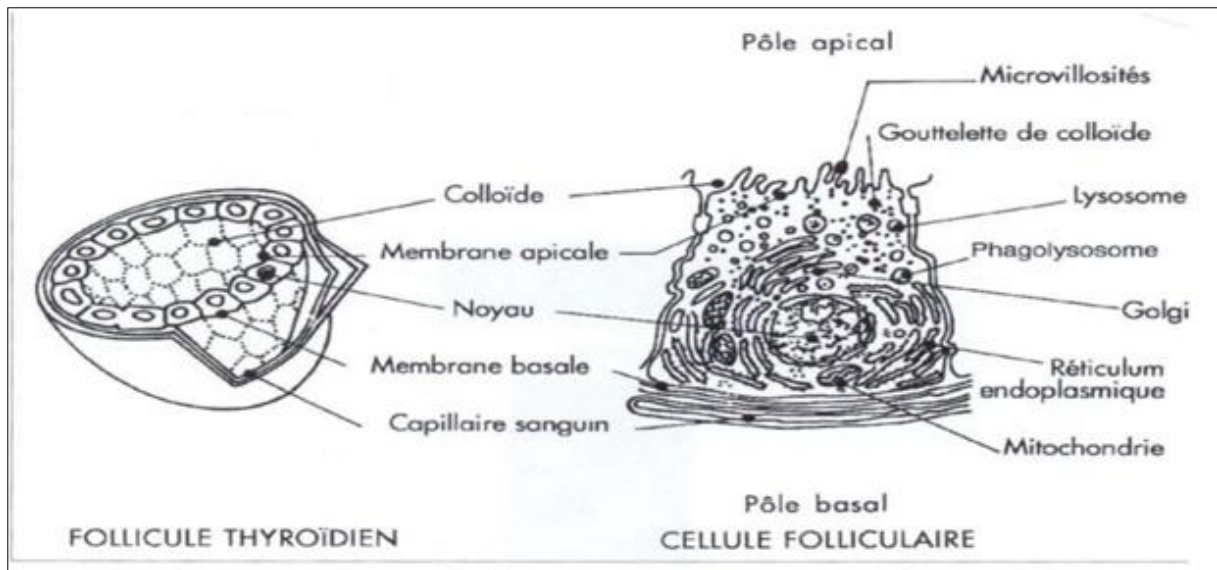


Figure 4: Follicule thyroïdien et thyrocyte (schéma).

Les thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes (T3, T4), représentent plus de 99 % des cellules de la glande. Mais la glande thyroïde est composée également d'une population cellulaire présente en plus faible quantité : les cellules C ou encore appelées cellules para-folliculaires ; elles constituent un système hormonal distinct et sécrètent la calcitonine. La surface de ces cellules est plus grande que les cellules folliculaires, leur forme plutôt ovoïde et leur noyau est plus pâle <sup>[13]</sup>.

## I. 5. Hormones thyroïdiennes

La T4 est produite en totalité par la glande thyroïde. Elle constitue environ 80 % de la production hormonale thyroïdienne, le reste étant constitué par la T3 (figure 5). La demi-vie plasmatique de la T4 est de 7 jours. En périphérie (foie, rein, cœur, muscle, cerveau) elle est en partie convertie en T3. La T4 et la T3 exercent aux niveaux hypophysaire et hypothalamique un rétrocontrôle négatif sur leur propre sécrétion. La demi-vie plasmatique de la T3 est de l'ordre de 24 heures. Une partie (20 %) seulement de la T3 circulante provient directement de la glande thyroïde, l'autre (80 %) résulte de la dégradation en périphérie de la T4 sous l'effet de désiodases. L'activité de ces enzymes subit diverses influences (jeûne, pathologies, médicaments) qui peuvent moduler la concentration de T3. Pour cela, bien qu'elle soit l'hormone thyroïdienne biologiquement active qui se fixe aux récepteurs nucléaires, la T3 plasmatique est souvent un reflet de la fonction thyroïdienne moins fidèle que la T4 <sup>[14]</sup>.

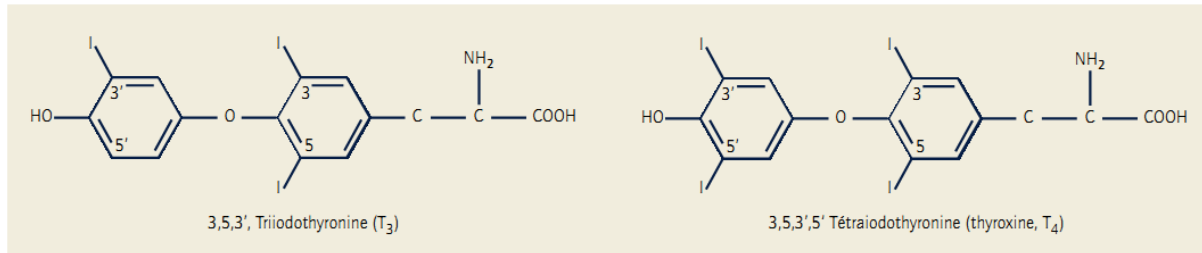


Figure 5: Formules chimiques de T<sub>3</sub> et de T<sub>4</sub>.

### I. 5. 1. Transport plasmatique

La T<sub>4</sub> et la T<sub>3</sub> circulent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport. Chez un sujet euthyroïdien, seulement 0,02 % de la T<sub>4</sub> est libre, le reste est lié : 75-80 % à la thyroxine binding globulin (TBG), 15-20 % à la préalbumine ou transthyrétine (TTR) et 5-10 % à l'albumine. De même seulement 0,3 % de la T<sub>3</sub> est libre, le reste est lié : 75-80 % à la TBG, moins de 10 % à la TTR et environ 10 % à l'albumine <sup>[14]</sup>.

### I. 5. 2. Hormonosynthèse

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est étroitement liée à l'iode qui circule sous la forme iodure. Il est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes qui est au contact d'un riche réseau capillaire. L'iode pénètre avec le sodium dans le thyrocyte grâce au symporteur NIS (transport actif). Il progresse vers le pôle apical de la cellule, et va passer la membrane cellulaire grâce à un autre transporteur : la pendrine <sup>[15]</sup> après organification.

L'organification (oxydation) de l'iode nécessite la présence d'une enzyme spécifique liée à la membrane, la thyroperoxydase (TPO), dont l'activité optimale requiert la présence d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'iode ainsi oxydé peut se lier aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline (Tg), volumineuse glycoprotéine (660 kD), donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : mono-iodo-tyrosine (MIT) et des di-iodo-tyrosine (DIT). L'iodation de la Tg se fait au pôle apical, dans la substance colloïde.

La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs. La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ deux mois, permettant de pallier aux variations des apports), la récupération se faisant par pinocytose en fonction des besoins périphériques. La sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait après hydrolyse lysosomiale (figure 6).



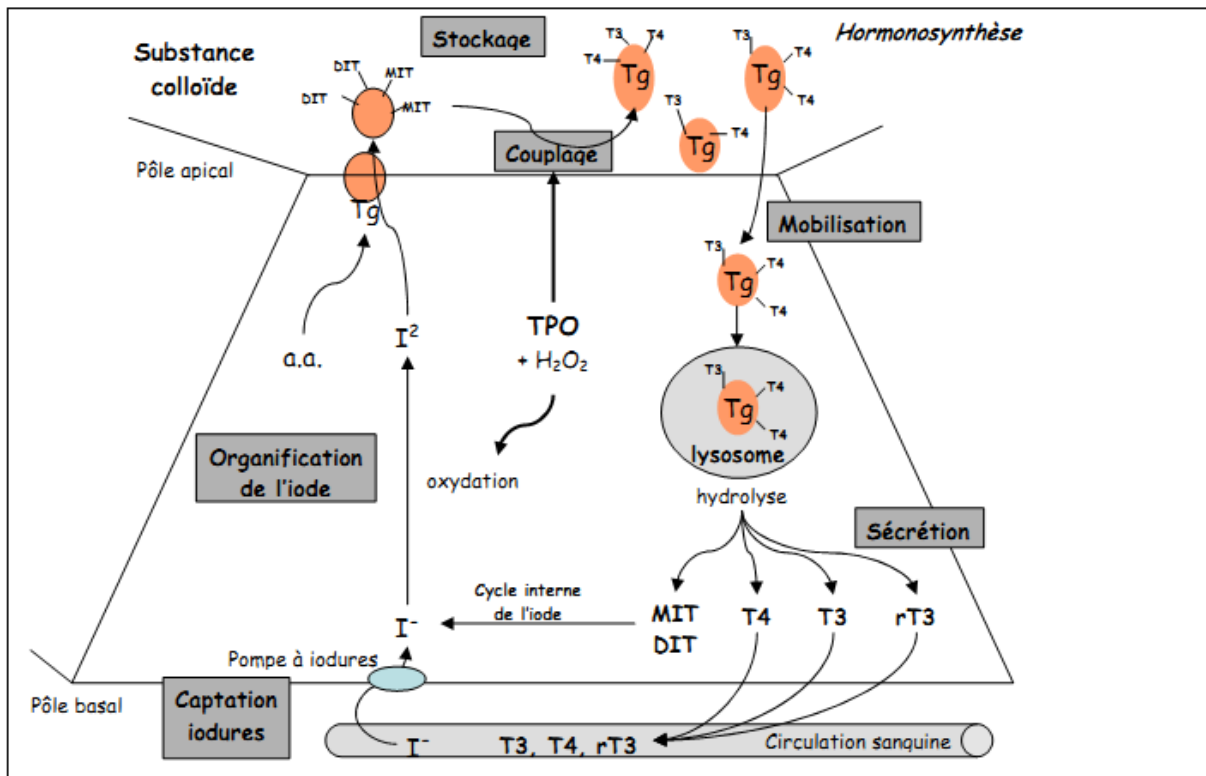


Figure 6: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

### I. 5. 3. Facteurs de régulation de la sécrétion et rôle des hormones thyroïdiennes

La sécrétion hormonale de la thyroïde est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire, cet axe est également nommé thyroïdostimulateur. En effet, l'hypothalamus sécrète la TRH (thyrotropin releasing hormone) qui stimule la sécrétion de TSH (thyroïd stimulating hormone) par l'hypophyse. La TSH va stimuler la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Cette régulation est soumise à un rétrocontrôle permanent : l'augmentation du taux sanguin d'hormones thyroïdiennes va provoquer une chute de la sécrétion de TRH par l'hypothalamus, qui va diminuer la sécrétion de TSH par l'hypophyse ce qui va réduire la sécrétion d'hormone thyroïdienne (figure 7). La diminution du taux d'hormone thyroïdienne dans le sang va produire la cascade réactionnelle inverse. La TSH agit également sur la croissance des cellules de la glande thyroïdienne [13].

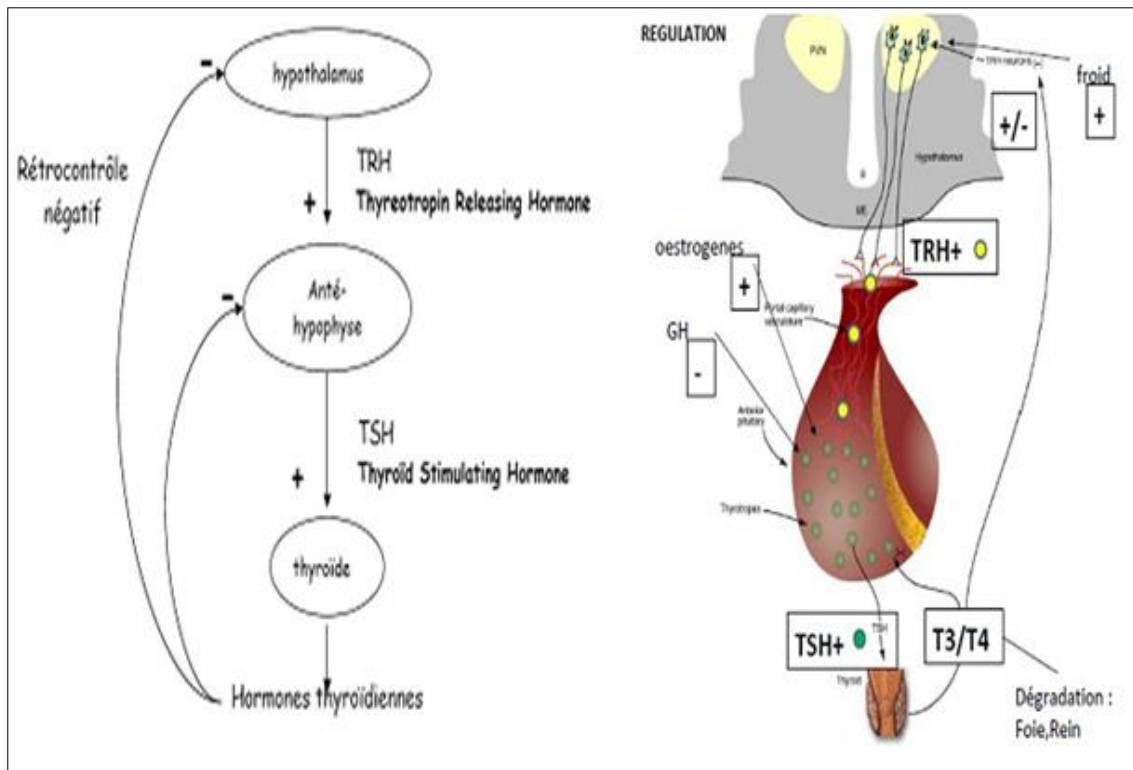


Figure 7: Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

La fonction thyroïdienne peut en outre être modulée par :

- Divers neurotransmetteurs (adrénaline, VIP [Vasoactive Intestinal Peptid], etc.) ;
- Des facteurs de croissance (TGF [Tumor Growth Factor], insuline, etc.) ;
- Des cytokines (interféron, interleukines, etc.)<sup>[15]</sup>.

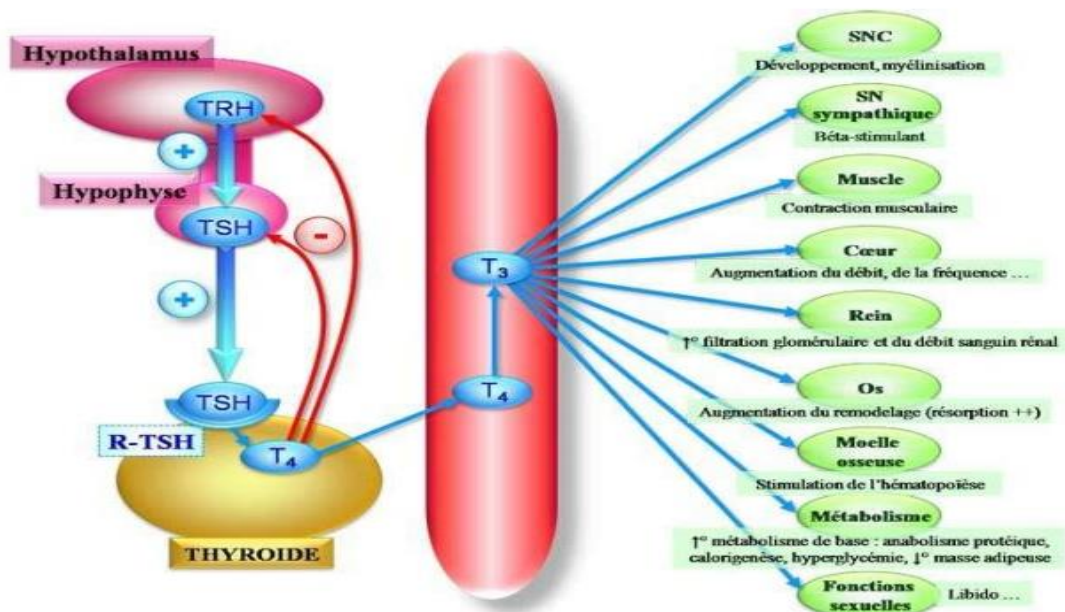


Figure 8: Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes<sup>[16]</sup>.

## II. Maladies auto-immunes de la thyroïde

Si les pathologies thyroïdiennes auto-immunes représentent un groupe d'affections cliniquement disparates, elles sont probablement causées par des anomalies semblables du système immunitaire. Le rôle de l'auto-immunité dans ces affections a été démontré dans les années 50, avec la mise en évidence d'anticorps anti-thyroïde dans le sérum des malades (LATS : long acting thyroid stimulator) <sup>[17]</sup>. Depuis, les spécificités de ces anticorps ont été identifiées, leurs techniques de détection se sont perfectionnées, leurs rôles et leur intérêt clinique ont été précisés <sup>[18][19]</sup>.

Les maladies auto-immunes de la thyroïde (AITD) sont les troubles auto-immuns les plus courants de la population. Plusieurs études ont démontré que les facteurs génétiques sont des déterminants essentiels de la susceptibilité à la maladie auto-immune. Cependant, sur une base génétique donnée, les facteurs environnementaux et endogènes tels que l'âge et les ATCD antérieurs jouent un rôle important dans le développement et la maintenance de l'AITD. Parmi les nombreux facteurs environnementaux qui ont été suggérés d'influencer le développement de l'auto-immunité thyroïdienne, l'apport en iode peut être le plus important. Parmi les autres facteurs de risque suggérés figurent le tabagisme, les œstrogènes, les médicaments, les événements stressants de la vie, l'irradiation, l'infection, l'allergie, la consommation d'alcool et la déficience en sélénium <sup>[20]</sup>.

L'exemple classique en est le goitre euthyroïdien que l'on trouve parfois dans la maladie de Basedow. De même, la maladie de Hashimoto est fréquente dans toutes les populations avec des manifestations variables allant de l'hyperthyroïdie, euthyroïdie, hypothyroïdie infraclinique à l'hypothyroïdie franche <sup>[21]</sup> (tableau I). L'association des maladies auto-immunes de la thyroïde avec d'autres maladies auto-immunes systémiques n'est pas rare <sup>[22]</sup>.

**Tableau II:** Les principaux types de MTAI.

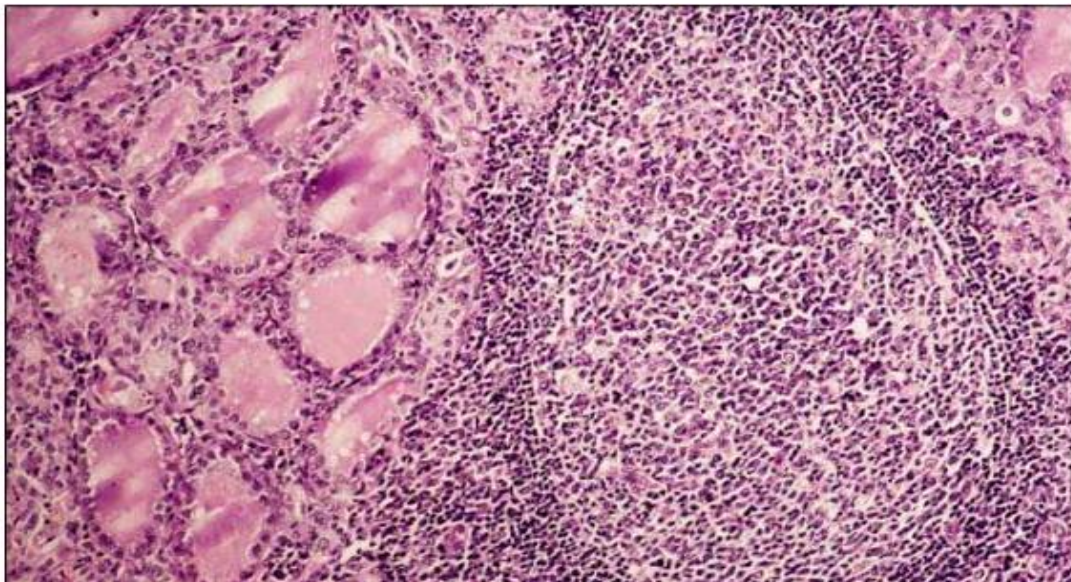
Glande thyroïde			
Clinique	Volume	Fonction	Caractéristiques
Thyroïdite focale	Variable	Normale ou Hypothyroïdie infraclinique	P+++ ; présence de Tab
Thyroïdite Hashimoto	de Goitre (indolore, ferme)	Normale ou Hypothyroïdie (avérée ou infraclinique)	P+++ ; hypoéchogène; présence de Tab ; incluse le «goitre des adolescents»
Thyroïdite atrophique (myxœdème primitif)	Atrophique (indolore, ferme)	Hypothyroïdie	P+ ; présence de Tab
Thyroïdite du postpartum	Petit (indolore, ferme)	Thyrotoxicose transitoire et/ou Hypothyroïdie	P+/- ; hypoéchogène;
Thyroïdite silencieuse	Petit (indolore, ferme)	Thyrotoxicose transitoire et/ou	P+++ ; hypoéchogène;

<b>Maladie de Basedow</b>	Variable	Hypothyroïdie Hyperthyroïdie	P+++ ; présence de TRAB et de Tab manifestations extra-thyroïdiennes.
---------------------------	----------	---------------------------------	---

## **II. 1. La thyroïdite de Hashimoto**

### **II. 1. 1. Définition**

C'est la plus fréquente des thyroïdites lymphocytaires chroniques. Elle est définie sur le plan anatomopathologique comme une thyroïdite lymphocytaire avec goitre (struma lymphomatosa). La glande est infiltrée de lymphocytes en « nappes » ou organisés en véritables follicules à centre clair, similaires aux follicules des ganglions lymphatiques (figure 9). La fonction thyroïdienne est longtemps normale avant d'évoluer vers l'insuffisance. Le goitre évolue habituellement vers l'atrophie, souvent plusieurs années après l'apparition de l'hypothyroïdie <sup>[23]</sup>.



**Figure 9:** Infiltrat lymphoïde et centre germinatif.

### **II. 1. 2. Epidémiologie**

Une des affections thyroïdiennes les plus fréquentes: 0,4 à 2% de la population. Elle touche surtout les femmes. Le sex-ratio est de 7 femmes pour 1 homme, et la maladie peut exister aussi chez l'enfant. La prévalence augmente avec l'âge, près de 10 % des personnes de plus de 75 ans ayant une hypothyroïdie modérée <sup>[24]</sup>.

## **II. 1. 3. Facteurs de risques**

### **II. 1. 3. 1. Facteurs génétiques**

Des facteurs génétiques prédisposent à la survenue d'une thyroïdite auto-immune <sup>[25]</sup> <sup>[26]</sup> <sup>[24]</sup>. Près de 50 % des apparentés de premier degré de patients atteints de thyroïdite chronique auto-immune sont porteurs d'anticorps antithyroïdiens, transmis sur un mode dominant <sup>[25]</sup>, mais la transmission de la thyroïdite de Hashimoto ne suit pas les règles mendéliennes simples des maladies monogéniques. Il existe plutôt une susceptibilité génétique polygénique, multifactorielle, à pénétrance variable.

Très récemment ont été identifiés deux loci principaux impliqués dans la prédisposition à la maladie de Hashimoto, le gène cytotoxique T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) et les gènes du CMH <sup>[26]</sup> <sup>[27]</sup>.

### **II. 1. 3. 2. Facteurs d'environnement**

La prévalence des thyroïdites auto-immunes augmente dans certaines zones géographiques et semble corrélée à la consommation d'iode. La prévalence est plus élevée dans les pays où l'ingestion d'iode est élevée, notamment le Japon et les États-Unis <sup>[26]</sup>. L'effet potentiel de l'iode sur la fonction thyroïdienne est mal connu, mais consisterait à réduire la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes, par « cytotoxicité » plutôt que d'augmenter l'auto-immunité <sup>[25]</sup>. Il est cependant possible que la meilleure iodination de la Tg la rende plus immunogène.

L'effet des radiations ionisantes sur l'apparition des thyroïdites chroniques auto-immunes est controversé <sup>[28]</sup>.

Enfin, le risque d'évolution vers l'hypothyroïdie patente est supérieur chez les fumeurs, possiblement en relation avec la présence de thiocyanates dans le tabac <sup>[29]</sup>.

## **II. 1. 4. Physiopathologie**

La thyroïdite de Hashimoto est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux.

Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale <sup>[30]</sup>.

### **II. 1. 4. 1. Immunité humorale**

L'activation des cellules B provenant de thyroïde de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est montrée par leur capacité à sécréter spontanément *in vitro* des anticorps antithyroïde.

Ces autoanticorps ont des modes d'action variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal (tableau II). Les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines (Ig) G1 et des IgG3, peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la

lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) <sup>[31]</sup>.

Les anticorps anti-Tg n'ont pas d'effet cytotoxique. Ils peuvent former avec la Tg des complexes immuns fixés in situ ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est pas clairement établi <sup>[32]</sup>. Les anticorps anti-RTSH peuvent stimuler ou bloquer ces récepteurs. Enfin, les anticorps anti-NIS peuvent inhiber le captage de l'iode.

**Tableau III:** Les principaux autoantigènes thyroïdiens (D'après A. Mayer et J. Orgiazzi <sup>[33]</sup>).

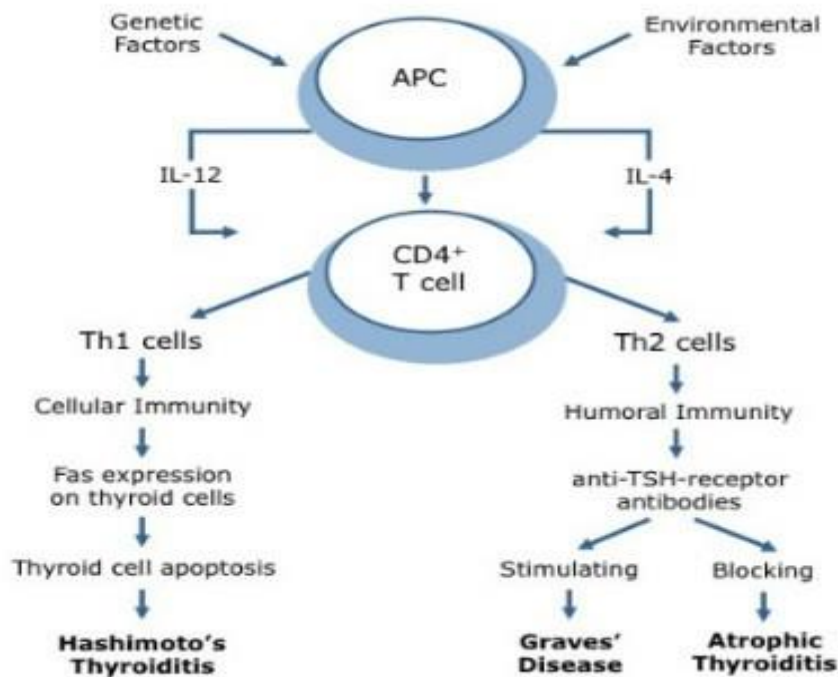
Antigène	Fonction	PM	Site	Fonction anticorps
<b>TPO</b>	Enzyme	100KD	Pôle apical Cytoplasme	Cytotoxicité par complément+ADCC
<b>Tg</b>	Prohormone	600KD	Pôle apical Pôle basal Colloïde Sérum	Antihormones
<b>R-TSH</b>	Récepteur	85KD	Pôle basal	Stimul.ou inhib. Synthèse T3+T4 réplication cellulaire
<b>NIS</b>	Transporteur de l'iode	69KD	Pôle basal	Blocage transporteur

#### **II. 1. 4. 2. Immunité cellulaire**

Comme dans la majorité des maladies auto-immunes, il est probable que les autoanticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans la thyroïdite de Hashimoto. À l'inverse, les cellules T jouent un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes. Les cellules Th1 prédominent <sup>[34]</sup> et des clones de lymphocytes T capables de lyser in vitro les cellules thyroïdiennes autologues ont pu être caractérisés chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto.

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés dans la thyroïdite de Hashimoto. Ces mécanismes sont communs à de nombreuses maladies auto-immunes. L'activation de la voie apoptotique Fas (CD95)/Fas Ligand (CD95L) est un mécanisme habituel des processus pathologiques auto-immuns (figure 10). Cette voie apoptotique jouerait un rôle important dans le contrôle du volume thyroïdien. En effet, c'est l'équilibre entre l'action trophique de la TSH et l'apoptose des thyrocytes (qui, à l'état normal, expriment Fas mais très peu Fas-L) qui permet le maintien du volume de la glande.

Dans la thyroïdite de Hashimoto, la disparition des thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire restée normale et une apoptose fortement augmentée<sup>[30]</sup>.



**Figure 10:**Rôle de l'équilibre Th1 / Th2 dans la régulation de l'auto-immunité thyroïdienne et l'expression phénotypique de la maladie thyroïdienne auto-immune.

## II. 1. 5. Aspects Cliniques

### II. 1. 5. 1. Présentation

Atteignant surtout la femme de la cinquantaine, la thyroïdite de Hashimoto peut se présenter sous différentes formes, les deux principales étant la forme goitreuse et la forme atrophique.

La forme classique comporte un goitre, le plus souvent de consistance ferme, voire dure, et de surface irrégulière. Il est exceptionnellement sensible ou douloureux à la palpation. Il peut être asymétrique et être confondu avec un nodule thyroïdien solitaire.

L'autre présentation clinique est la forme atrophique, présente chez environ 10 % des patients ayant une hypothyroïdie chronique auto-immune<sup>[35]</sup>. La thyroïde peut aussi être de volume normal.

Une nouvelle classification des différentes formes cliniques de maladie de Hashimoto a été proposée selon le statut eu-, hypo- ou hyperthyroïdien, avec pour chaque forme une distinction entre les formes goitreuses ou non<sup>[36]</sup>.

## **II. 1. 5. 2. Évolution, complications**

La thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyrocytes (élévation progressive de la TSH). Dans ce contexte auto-immun s'associe parfois d'autres atteintes familiales ou personnelles : vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénale ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, Biermer...etc. Ce qui fait alors entrer le patient dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes.

La croissance rapide du goitre ou d'une zone pseudonodulaire au cours de l'évolution doit faire évoquer la possibilité d'un lymphome (qui complique moins de 1 % des thyroïdites auto-immunes)<sup>[37]</sup>.

Certains patients ont successivement une maladie de Basedow puis une thyroïdite de Hashimoto ou vice versa<sup>[38]</sup>.

## **II. 1. 6. Diagnostic**

### **II. 1. 6. 1. Diagnostic Clinique**

- Signes cliniques thyroïdien : Ils sont le plus souvent absents: goitre euthyroïdien isolé (70%) ;
- L'hypothyroïdie peut être un signe d'appel (20%) ou un signe évolutif ; On peut parfois observer une hyperthyroïdie transitoire (hashitoxicose) au début de la maladie (5 à 10%).
- Caractéristiques du goitre : Goitre irrégulier, ferme, mobile, indolore, non tendu, à contours nets, surface lisse, finement granulée ou lobulée avec nodules parfois palpables.
- Adénopathies cervicales satellites rares<sup>[39]</sup>.
- L'association personnelle ou familiale à un vitiligo, ou à d'autres atteintes auto-immunes (diabète type 1, insuffisance surrénale ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, Biermer, etc...) permet aussi d'évoquer le diagnostic.
- Une ophtalmopathie de type basedowien est possible.
- Le myxœdème pré tibial est rare<sup>[40]</sup>.

### **II. 1. 6. 2. Diagnostic biologique**

La présence d'anticorps anti-TPO (thyroperoxydase) et en cas de négativité de ceux-ci anti-thyroglobuline permet d'affirmer le diagnostic. Plus rarement il existe des anticorps anti-récepteurs de la TSH, bloquants<sup>[40]</sup>.

Le plus souvent tableau d'hypothyroïdie primaire compensée avec une TSH élevée, une T3 normale et une T4 normale ou basse.

Plus rarement :

- Signes biologiques d'hyperthyroïdie (TSH basse et élévation des T3 et T4) ;



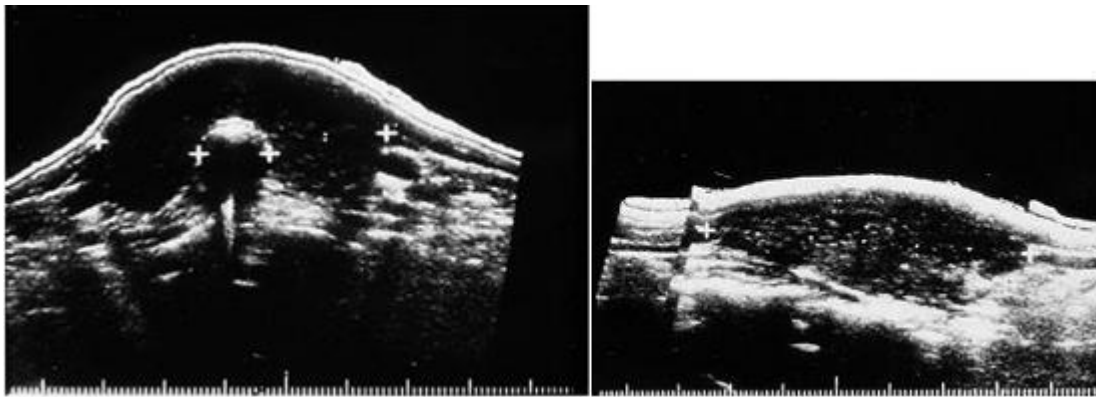
- Ou signes biologique d'hypothyroïdie non compensée (TSH haute, T3 libre et T4 basses).
- Syndrome inflammatoire rare (élévation de la CRP, de la VS).
- Présence d'anticorps anti-thyroperoxydase et/ou anti-thyroglobuline à titre élevé.
- Parfois présence de complexe immuns circulants <sup>[39]</sup>.

### **II. 1. 6. 3. Diagnostic topographique**

#### **a. L'échographie**

Doit être réalisée systématiquement. Elle montre un goitre globalement hypoéchogène qui contient des zones hyperplasiques pseudonodulaires hyperéchogènes. La vascularisation est hétérogène avec accentuation de la lobulation, visible par des incisures créant une rétraction du parenchyme prédominant à la face postérieure des lobes.

L'échostructure hypoéchogène et hétérogène (figure 11) permet de poser le diagnostic de thyroïdite en l'absence d'anticorps, ce qui en fait est rare. L'échographie permet également d'avoir un bilan morphologique initial.



**Figure 11:** Echographie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto.

#### **b. La scintigraphie**

Ne doit pas être réalisée (hétérogène, images de pseudo-nodules chauds trompeuses (figure 12)). Elle peut cependant être utile dans une situation en fait très rare : la thyrotoxicose lors de la phase initiale de la thyroïdite d'Hashimoto. Le tableau diffère alors de celui de la maladie de Basedow : fixation faible et hétérogène de l'isotope comparée à la fixation globale et intense du Basedow <sup>[37]</sup>.

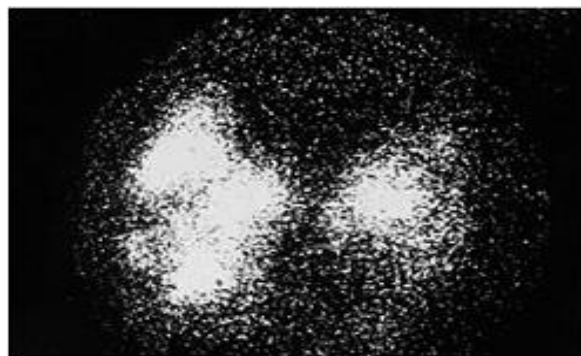


Figure 12: Scintigraphie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto.

### II. 1. 7. Traitement

Le traitement est un traitement substitutif par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie avérée. En cas d'hypothyroïdie « infraclinique » (TSH modérément élevée, T4 libre normale), l'indication est discutée mais la présence d'anticorps incite beaucoup d'auteurs à traiter.

Le traitement doit être débuté à faibles doses (12,5 ou 25 µg/j) et augmenté de façon progressive chez les patients ayant une cardiopathie.

La lévothyroxine peut aussi être administrée à titre freinateur chez les patients euthyroïdiens présentant un goitre simple, pour tenter d'en faire diminuer le volume mais cette attitude est discutée. La corticothérapie n'a pas d'indication dans ces formes chroniques <sup>[30]</sup>.

La surveillance se fait sur la TSH qui doit être normalisée et est en principe poursuivie indéfiniment, encore que des rémissions soient possibles (figure13).

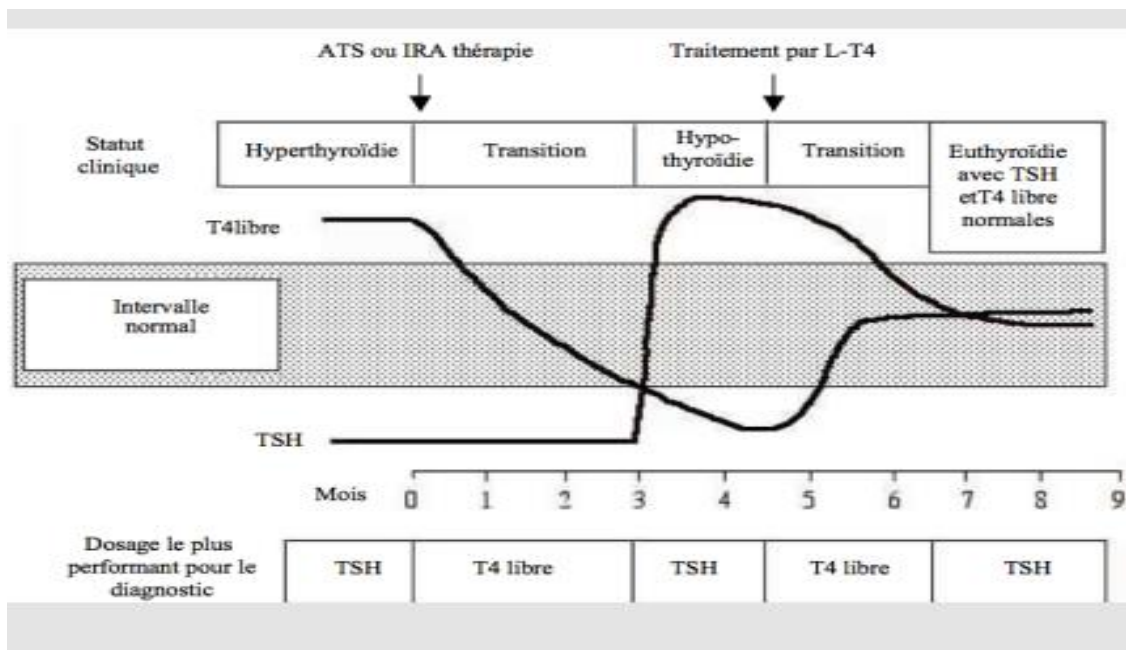


Figure 13 : Surveillance biologique.

## **II. 2. La maladie de Basedow**

### **II. 2. 1. Définition**

La maladie de Basedow, également appelée maladie de Graves, goitre exophtalmique ou thyrotoxicose, est une maladie auto-immune, c'est-à-dire une maladie générée par l'organisme face à ces propres tissus ou cellules. Il s'agit d'une auto-agression de l'organisme contre la glande thyroïde. La conséquence de cette pathologie est une production très importante d'hormones thyroïdiennes causant une augmentation de taille de la glande et une hyperthyroïdie (augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme). L'hyperthyroïdie est une maladie grave qui peut s'accompagner de troubles cardiaques et oculaires. Cette pathologie est plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

La principale caractéristique biologique est la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH (appelés aussi TRAB)<sup>[41]</sup>.

### **II. 2. 2. Epidémiologie**

La maladie de Graves est la principale cause d'hyperthyroïdie dans le monde. Même si cette maladie est héréditaire, tous les membres d'une même famille qui en est atteinte, n'en souffriront pas nécessairement<sup>[42]</sup>.

Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans<sup>[43]</sup>. Sa prévalence se situe autour de 2% de la population féminine. Elle touche moins fréquemment l'homme (prévalence de 0,5 %), l'enfant et le sujet âgé. Elle représente 50 à 80% des causes d'hyperthyroïdie<sup>[44]</sup><sup>[45]</sup>.

### **II. 2. 3. Aspect clinique**

La maladie de Basedow se caractérise par l'association d'un goitre, de signes de thyrotoxicose auxquels s'associe souvent une atteinte oculaire, parfois d'autres manifestations extra thyroïdiennes : dermopathie, acropathie, ect.

Le goitre est d'apparition récente, typiquement diffus, ferme, indolore, vasculaire (siège d'un thrill et d'un souffle systolique), symétrique ou prédominant légèrement sur un lobe, et isolé sans signes compressifs, sans adénopathies.

Les signes de thyrotoxicose constituent l'expression de l'inflation hormonale dans les formes typiques.

Dans les formes frustrées, la symptomatologie thyrotoxique est dissociée, réduite à quelques signes diversement associés : tachycardie, petit tremblement, thermophobie, .....ect.

Certaines formes trompeuses n'orientent pas a priori vers un emballement de la production thyroïdienne, mais simulent plutôt une pathologie d'organe ou générale<sup>[46]</sup>.

## **II. 2. 4. Facteurs de risque**

### **II. 2. 4. 1. Facteurs génétiques**

L'association de facteurs génétiques, y compris les polymorphismes de HLA-DR et de CTLA-4 et 1, de facteurs environnementaux contribuent à la susceptibilité à la maladie de Basedow. Elle survient donc sur un terrain génétiquement prédisposé: associée parfois (mais non constamment) aux groupes HLA B8, DR3 <sup>[47]</sup>.

### **II. 2. 4. 2. Facteur environnementaux**

Le stress est un facteur environnemental important, qui opère probablement sur le système immunitaire par le biais d'effets neuro-endocriniens (hypercortisolisme en particulier).

Le tabagisme est un facteur de risque mineur de la maladie de Basedow mais un facteur de risque majeur du développement de l'ophtalmopathie. L'augmentation brutale de la consommation d'iode peut précipiter la maladie de Basedow et son apparition est trois fois plus fréquente au cours de la période post-partum <sup>[47]</sup>.

### **II. 2. 4. 3. Autres facteurs**

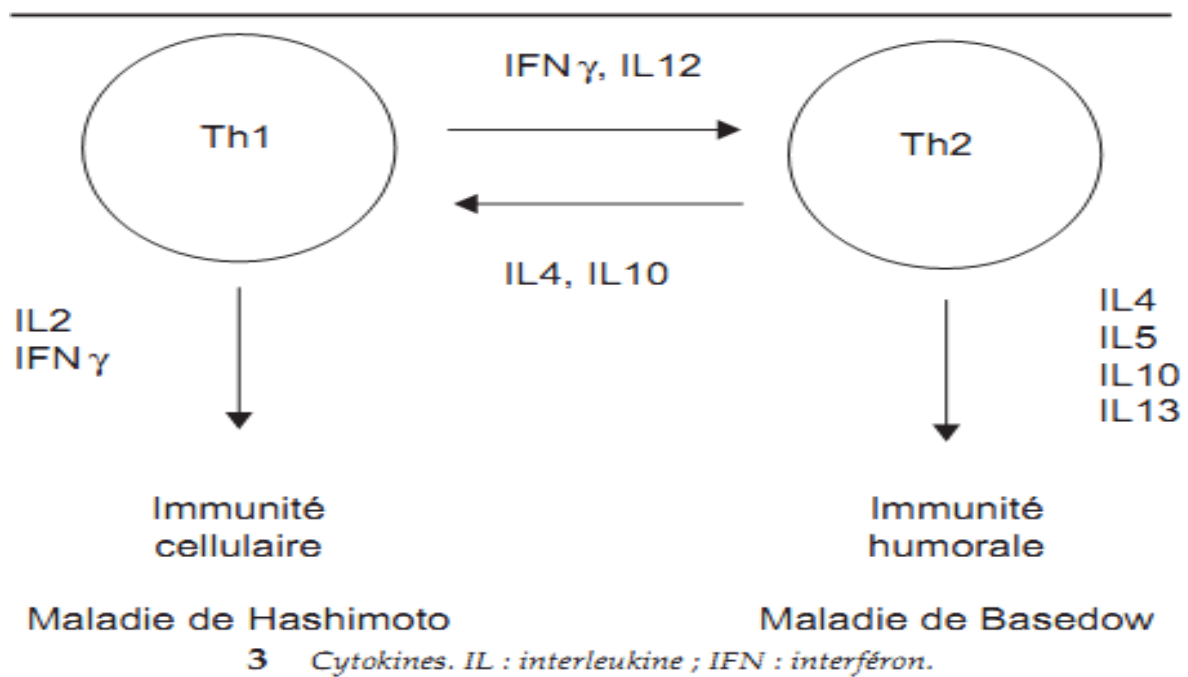
- Sexe: pour des raisons inconnues, les femmes ont un risque 5 à 6 fois plus élevé que les hommes de souffrir de la maladie de Basedow.
- Multiparité: les femmes ayant connu une ou plusieurs grossesses ont un risque plus élevé.
- Âge: la maladie survient, dans la majorité des cas, entre l'âge de 30 et 50 ans.
- Maladie auto-immune: les patients souffrant d'une autre maladie auto-immune ont un risque plus élevé.
- Héritéité: les individus ayant des parents proches touchés par la maladie présentent un risque plus élevé <sup>[47]</sup>.
- Une infection : La maladie de Basedow peut être également attribuée à une infection. Cependant, le rôle d'agents infectieux dans la pathogénie des thyroïdites auto-immunes reste hypothétique. Dans la maladie de Basedow, *Yersinia enterocolitica*, un bacille à Gram négatif, semble jouer un rôle de déclenchement de la maladie par le phénomène de mimétisme moléculaire <sup>[48]</sup>.

## **II. 2. 5. Mécanismes immunopathologiques**

Chez les personnes atteintes de la maladie de Basedow, le système immunitaire produit des anticorps dont l'effet sur la thyroïde est identique à celui de la TSH que l'on appelle anticorps anti-récepteurs de TSH <sup>[47]</sup>.

La réponse auto-immune est dominée par les cellules Th2 CD4+, l'infiltrat lymphocytaire est moindre et la destruction tissulaire relativement faible. Les anomalies biologiques thyroïdiennes rencontrées sont une TSH infranormale et l'apparition d'Ac anti-RTSH (95% des cas), anti-TPO (80%) et anti-Tg (25%) <sup>[49]</sup>.

L'activation des LT auxiliaires (T helper, Th1 CD4+) se fait par l'agression d'une cellule présentatrice d'Ag (par exemple, un macrophage) qui induit l'expression de l'Ag MHC de classe II, permettant ainsi la présentation d'un Ag auquel répond le T helper. Cette activation peut aussi être stimulée par des Ag thyroïdien, ou des Ag ressemblant à un Ag thyroïdien, par exemple, viral. Les cellules T helper activées induisent la sécrétion de cytokines et activent les lymphocytes B. Les cytokines stimulent différentes populations de lymphocytes dont les CD8+ qui provoquent l'apoptose du thyrocyte. Les LB produisent des Ac antithyroïdiens dont les Ac anti-TPO qui ont une propriété cytotoxique. La perturbation des éléments modulateurs de la réponse immunitaire peut contribuer à l'apparition de la thyroïdite de Hashimoto ou de la maladie de Basedow<sup>[50]</sup> (figure 14).



**Figure 14:** Mécanisme immunopathologique de la maladie de Hashimoto et de Basedow.

La réponse auto-immune dans la maladie de Basedow repose principalement sur la production d'Ac, les symptômes étant dus à la fixation des Ac aux récepteurs de TSH. En mimant le ligand naturel, les Ac fixés déclenchent une surproduction chronique d'hormones thyroïdiennes qui est indépendante de la régulation par la TSH et insensible aux besoins métaboliques de l'organisme.

Ces anticorps vont avoir deux effets majeurs :

- Au niveau de la thyroïde : Les auto-Ac miment l'action de la TSH et entraînent de manière continue la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. Chez les patients souffrant de la maladie de Basedow, la production des hormones thyroïdiennes devient indépendante de la TSH<sup>[51]</sup>.
- Au niveau des yeux : les anticorps anti récepteurs de TSH entraînent une inflammation chronique au niveau des yeux qui va se manifester, à long terme, par un gonflement caractéristique (ophtalmopathie de Basedow). Des arguments ont été présentés en

faveur de l'existence d'Ac stimulant les récepteurs pour la TSH situés sur les cellules rétro-orbitaires. On privilégie l'hypothèse d'une auto-immunité croisée entre un ou des Ag thyroïdiens et un ou des Ag de l'orbite, et en particulier des muscles oculomoteurs. Le récepteur de la TSH est un Ag candidat. Certaines équipes ont montré la présence de son ARN dans les cellules des tissus orbitaires. Mais la démonstration de la présence de la protéine elle-même n'est pas faite <sup>[52] [53]</sup>.

## **II. 2. 6. Diagnostic**

### **II. 2. 6. 1. Diagnostique clinique**

La thyroïdite de Basedow présente des signes de l'hyperthyroïdie et certains symptômes typiques de la maladie, on trouve :

#### **a. Les signes de thyrotoxicose**

Par ordre de fréquence décroissant

- Troubles cardiovasculaires : Tachycardie régulière.
- Troubles neuropsychiques : Nervosité excessive, Fatigue générale.
- Thermophobie : Avec hypersudation.
- Amaigrissement
- Polydipsie
- Amyotrophie
- Augmentation de la fréquence des selles
- Rétraction de la paupière supérieure
- Gynécomastie <sup>[54]</sup>

#### **b. Les signes propres de la maladie de Basedow**

- **Un goitre :**

Diffus (figure 15), Homogène, Mobile, Indolore, Thrill vasculaire à la palpitation (sensation de vibration), Souffle systolique à l'auscultation, Non compressif, Sans adénopathie.



**Figure 15:**Aspect d'un goitre.

▪ **Une ophtalmopathie :**

- Une exophtalmie bilatérale (yeux exorbités) (figure 14) et symétrique permet de porter le diagnostic.

Elle s'accompagne de signes qui accentuent l'aspect tragique du regard :

- Rétraction de la paupière supérieure ;
- Fixité du regard ;
- Œdème palpébral ;
- Pigmentation palpébrale ;
- Œdème conjonctival.

▪ **Une dermopathie :**

Un myxœdème pré tibial (aspect peau d'orange, peau dure et éventuellement brune) localisé à la face antérieure des jambes (figure 16) <sup>[55]</sup>.



**Figure 16:**Myxœdème pré tibial à la face antérieure des jambes.

▪ **Une acropathie :**

Elle touche moins de 1 % des maladies de Basedow, et accompagne souvent les formes graves de dermopathie.

Les doigts sont déformés en «bague de tambour », constituant un hippocratisme digital (figure 17) <sup>[56]</sup>.



**Figure 17:** Acropathie basedowienne avec épaississement des doigts et hippocratisme digital.

## **II. 2. 6. 2. Diagnostique biologique**

Le diagnostic biologique se fait par TSH effondrée et T4 et T3 libres augmentées, parfois seule la T3 libre est augmentée. La preuve de l'auto-immunité est apportée par la présence d'Ac antithyroïdiens : Ac anti-TPO, anti-TG et Ac anti-récepteur de la TSH. Les TRAB sont les plus caractéristiques de la maladie de Basedow. Ces Ac sont mis en évidence par des techniques radio-immunologiques ou, plus récemment, par des techniques ELISA <sup>[57]</sup> <sup>[52]</sup>.

## **II. 2. 6. 3. Diagnostique topographique**

### **a. Echographie**

Le goitre est presque toujours présent. Il est généralement modéré (20 à 60 cc). Il touche les deux lobes et l'isthme (dont le volume doit être pris en compte dans la mesure du volume glandulaire) <sup>[58]</sup>.

L'hypoéchogénéité est constante dans les formes « natives » <sup>[59]</sup>. Elle est d'intensité variable, parfois intense (la thyroïde est alors moins échogène que le muscle). L'échostructure est finement réticulée (aspect en rayon d'abeilles). Les contours de la glande sont nets, réguliers, bosselés (surtout à la partie postérieure de la glande).

La présence de ganglions est très fréquente. Leurs caractéristiques échographiques sont celles de ganglions normaux. On peut repérer en mode B l'importance du réseau vasculaire, avec des lumières artérielles très augmentées. Du fait de la richesse vasculaire et de la tachycardie, le parenchyme peut apparaître « pulsatile ».

### **b. Scintigraphie thyroïdienne**



La scintigraphie à l' $I^{123}$  ou au technétium n'est pas utile dans le diagnostic de la maladie de Basedow dans sa forme type, où la fixation à 24 heures est augmentée et homogène (figure 18). Elle peut être pratiquée en cas de nodule associé, ou s'il existe un doute sur l'authenticité diagnostique en l'absence d'ARTSH. La dosimétrie sera pratiquée si un traitement par  $I^{131}$  est envisagé<sup>[60]</sup>.



**Figure 18:**Aspect scintigraphique d'une maladie de Basedow.

## **II. 2. 7. Evolution de la maladie de Basedow**

La maladie de Basedow évolue habituellement par poussées, parfois spontanément résolutive notamment dans ses formes frustes (10 à 20 % des cas). Elle est difficile à prévoir après traitement par antithyroïdiens de synthèse. Le taux de rechute après un traitement médical bien conduit avoisine les 40 %<sup>[61]</sup>. Certains facteurs pronostiques peuvent être dégagés : goitre volumineux, tabagisme, importance initiale de l'hyperhormonémie notamment de la T3 libre et des titres d'ARTSH, persistance d'une hypervascularisation en Doppler et groupe HLA DR3 sont des facteurs favorisant de la récurrence<sup>[61]</sup>.

## **II. 2. 8. Traitement**

### **II. 2. 8. 1. Non spécifiques**

- Repos, éventuellement arrêt de travail
- Sédatifs
- Béta bloquants
  - Avec respect des contre indications habituelles
  - Agissent rapidement et permettent d'attendre l'effet des traitements

spécifiques

- Le propranolol (AVLOCARDYL\*) est souvent choisi car il est non cardiosélectif (réduit la tachycardie mais aussi les tremblements, l'agitation) et inhibe la conversion de T4 en T3 par action sur la monodéiodase du type 1

- Posologie: 60 à 160 mg/24 heures
- Contraception efficace chez la femme jeune

## **II. 2. 8. 2. Antithyroïdiens de synthèse (ATS)**

- Dérivés des thiourées.
- Carbimazole (NEOMERCAZOLE\*, cp à 5 et 20 mg), Propylthiouracyle (PTU: PROPYLTHIOURACILE\*, cp à 50 mg, pharmacies hospitalières seulement), Benzylthiouracile (BASDENE\*, cp à 25 mg)

### **a. Mode d'action**

- Inhibent la synthèse hormonale par blocage de la thyropéroxydase. N'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées: un délai de 10 à 15 jours est nécessaire à leur action.
- En outre le PTU inhibe la monodéiodase de type 1 et la conversion de T4 en T3
- Ont un effet purement suspensif
- Posologies habituelles : Doses d'attaque: 30 à 60mg/j de Néomercazole\* ou 300 à 600 mg/j de PTU (10 fois moins actif) pendant 4 à 6 semaines puis doses dégressives.

### **b. Effets secondaires**

- Allergies cutanées. Allergie croisée possible entre les différents ATS
- Elévation des enzymes hépatiques
- Neutropénie
- Surtout agranulocytose, brutale (immuno allergique), rare (0,1% de tous les traitements, mais grave.

### **c. Surveillance**

- Dosage de la T4 Libre (ou de la T3 Libre en cas d'hyperthyroïdie à T3) à la 4ème semaine. Une fois l'euthyroïdie obtenue: dosage de la T4 libre et de la TSH tous les 3 à 4 mois.
- Surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois et avertir le patient d'arrêter le traitement et de faire une NFS en cas de fièvre élevée <sup>[55]</sup>.

## **II. 2. 8. 3. Traitement chirurgical**

Il s'agit d'une thérapeutique radicale, capable d'assurer la guérison. Il s'agit d'une thyroïdectomie totale plutôt que subtotale <sup>[62]</sup>.

Elle doit être précédée d'une préparation médicale par ATS pour obtenir l'euthyroïde. La thyroïdectomie totale est suivie d'une hypothyroïdie définitive, nécessitant une substitution à vie par lévothyroxine, mais prévient tout risque de récurrence et obtient ordinairement la disparition des titres d'ARTSH circulant.

## **II. 2. 8. 4. Traitement par radio-iode (Iode 131)**

A l'arrêt du traitement, il existe un risque de rechute de l'ordre de 30 à 40%. Il n'a pas été identifié à ce jour de critère formel de risque de rechute ou de guérison. Lorsque survient une rechute après un traitement prolongé par les antithyroïdiens, un traitement radical est proposé : La thyroïdectomie de réduction ou destruction partielle de la thyroïde par l'iode radioactif (ou castration par iode radioactif,  $I^{131}$ ) est une méthode simple, efficace, peu onéreuse et n'a pas les inconvénients de la chirurgie. L' $I^{131}$  est capté et organifié de la même façon que l'iode naturel mais émet localement des particules  $\beta$  destructrices qui endommagent les cellules et les tuent en plusieurs mois. Cependant, là encore, il ne s'agit que d'un traitement palliatif, visant à éviter la réapparition de l'hyperthyroïdie. L' $I^{131}$  est un moyen de traitement sûr et efficace de la thyrotoxicose, sans modifier le cours évolutif de la MAI <sup>[52]</sup>.

Le suivi à long terme des patients ayant reçu de l' $I^{131}$  est nécessaire du fait du risque important d'hypothyroïdie réactionnelle <sup>[63]</sup>.

# CHAPITRE II : ETUDE MONOGRAPHIQUE DU SELENIUM

## I. Découverte et historique

Le sélénium a été découvert en 1817 par les chimistes suédois Jöns Jakob Berzélius et Johan Gottlieb Gahn dans la matière boueuse rouge résiduelle lors de la préparation industrielle ancienne d'acide sulfurique.

Les éléments sélénium et tellure étaient associés dans ce milieu réactionnel, résultat du grillage des minerais sulfurés ou « pyrites », de formule  $\text{FeS}_2$ , dans lesquels le sélénium semble substituer, en tout ou partie, au soufre dans ces combinaisons minérales. La chimie du S, du Se et du Te présente un grand nombre d'analogie, comme le reconnaissait déjà Berzélius. La plupart des composés de ces trois éléments sont isomorphes, c-à-d ayant des structures cristallines semblables. De plus, dans la nature, ces trois éléments analogues sont souvent réunis.



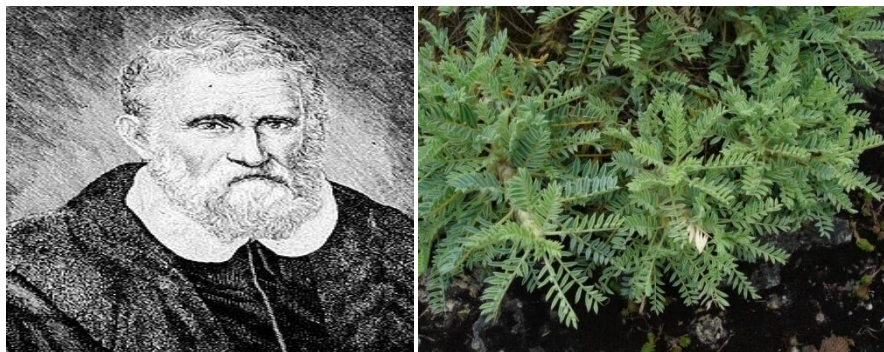
Jöns Jacob Berzelius  
1779-1848 1745-1818



Johan Gottlieb Gahn Pyrite ( $\text{FeS}_2$ )



Bien que Berzélius ait identifié et nommé l'élément Selenium, le voyageur vénitien Marco Polo est le premier à avoir apparemment décrit la toxicité liée à l'ingestion du sélénium par les chevaux. Dans ses écrits datant du XIII<sup>ème</sup> siècle, il raconte que lors d'un voyage en Chine, ses chevaux perdaient progressivement leurs sabots et devenaient incapables de se déplacer, y compris pour se nourrir. Les chevaux locaux, quant à eux, se portaient bien. En observant le régime alimentaire, il remarqua que ses chevaux s'alimentaient avec une plante nommée l'Astragale, que les chevaux locaux évitaient. A l'époque, l'élément chimique responsable de cette toxicité n'était bien sûr pas caractérisé. Mais, après la découverte de Berzélius, le lien entre la mort des chevaux et l'Astragale, plante accumulatrice de sélénium, a pu alors être expliqué par la toxicité du sélénium.



Marco Polo  
1254-1324

( *Astragalus var* )

Le caractère toxique que lui a conféré cette découverte a été à l'origine de la mauvaise réputation qui a précédé le sélénium pendant plusieurs années, laquelle fut aggravée par certaines études comme celle de Nelson en 1943 évoquant le risque cancérigène de cet élément .

Cependant, en 1957, le premier effet sur la santé d'une carence en sélénium a été mis en évidence par les chercheurs Schwarz et Foltz au cours de leurs travaux sur la nécrose hépatique chez les rats. En effet, leurs résultats montraient clairement qu'un apport insuffisant en sélénium induit une nécrose fatale du tissu hépatique chez cette espèce .

Cette découverte fut à l'origine du statut d'oligo-élément essentiel à l'organisme attribué au sélénium. Depuis, plusieurs études ont été réalisées pour essayer de bien cerner les effets reliés au statut en sélénium.

En 1973, le sélénium a été identifié comme un composant essentiel d'une enzyme antioxydante : la glutathion peroxydase (GPx) <sup>[64]</sup>. Son importance comme élément trace essentiel à l'humain a été confirmée par la première étude de supplémentation visant la prévention de la cardiomyopathie ayant engendré la mort de plusieurs individus dans le comté de Keshan, province chinoise d'Heilongjiang et dont la cause était une carence en sélénium<sup>[65]</sup>. À partir de 1978, une supplémentation systématique en sélénite de sodium ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) a permis l'éradication presque totale de la maladie dans cette région de la Chine<sup>[64]</sup>.

Durant ces dernières années, plusieurs études de supplémentation en sélénium ont été réalisées afin de connaître ses effets sur la santé humaine<sup>[66]</sup>.

## **II. Propriétés physico-chimiques**

Le sélénium est un métalloïde du groupe de l'oxygène, non métal de symbole Se, de numéro atomique 34 et de masse atomique 78,96. Il appartient au groupe 16 (ou VIA) de la classification périodique.

Il fait partie de la famille des chalcogènes, qui est formée par la colonne 16 (anciennement VIA) du tableau périodique des éléments. Elle comprend l'oxygène (O), le soufre (S), le sélénium (Se), le tellure (Te), le polonium (Po) radioactif et un élément synthétique, le

livermorium (Lv). Le mot chalcogène signifiant qui « engendre le cuivre » a été choisi pour regrouper ces éléments car de nombreux minerais de cuivre de l'antiquité contenaient ces derniers<sup>[67] [68] [69]</sup>.

Le sélénium est un produit solide, stable, insoluble dans l'eau et les solvants organiques usuels (Tableau III) et qui ne s'oxyde pas à température ordinaire. Fortement chauffé, il s'enflamme et brûle avec une flamme bleue et forme le dioxyde de sélénium en répandant une odeur caractéristique désagréable.

**Tableau IV:** Propriétés physiques de quelques formes du sélénium<sup>[70]</sup>.

Nom	n° CAS	Mmol (g)	Solubilités	Tfusion (°C)	Téb à la press. atm. (°C)	P vapeur (kPa)	D <sub>4</sub> <sup>20</sup>	Aspect
Sélénium Se	7782-49-2	79	Insoluble dans l'eau et soluble dans l'acide sulfurique	170-220	685	0,0001 à 20 °C	4,28-4,81	Poudre, forme amorphe rouge ou noire, forme cristalline rouge ou grise
Séléniure d'hydrogène (Hydrogène sélénié) H <sub>2</sub> Se	7783-07-5	81	Soluble dans l'eau (2700mL/L à 22,5 °C), soluble dans le chlorure de carbonyle et le disulfure de carbone	- 65,7	- 42	960 à 20 °C	Liq : 2,12 (- 42/4)	Gaz incolore d'odeur nauséabonde
Dioxyde de sélénium (Anhydride sélénieux) SeO <sub>2</sub>	7446-08-4	110,9	Soluble dans l'eau (384 g/L à 14 °C), soluble dans l'acide sulfurique, l'éthanol, le méthanol et l'acétone	340 sous pression	sublimation à 315 (pres. atm)	0,133 à 157 °C	3,95 (15/15)	Poudre cristalline blanche
Oxychlorure de sélénium SeOCl <sub>2</sub>	7791-23-3	165,9	Se décompose dans l'eau, soluble dans le tetrachlorure de carbone, disulfure de carbone et chloroforme	8,5	176,4	0,133 à 34,8 °C	2,42 (22/4)	Liquide incolore ou jaunâtre, fumant à l'air
Acide sélénieux H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	7783-00-8	129	Très soluble dans l'eau (1670 g/L à 20)	Se décompose à 70 avant fusion	-	0,266 à 15 °C	3 (15/4)	Sous forme de cristaux hygroscopiques déliquescents, incolores
Sélénite de sodium Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	10102-18-8	172,9	Soluble dans l'eau (850 g/L à 20 °C), insoluble dans l'éthanol	Se décompose à 710	-	-	3,1	Solide hygroscopique
Séléniat de sodium Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub>	13410-01-0	188,9	Soluble dans l'eau (840 g/L à 35 °C)	-	-	-	3,1	Solide sous forme de cristaux blancs

Mmol : masse molaire. Tfusion : température de fusion. Teb à la press. atm. : température d'ébullition à la pression atmosphérique. P vapeur : tension de vapeur. D<sub>4</sub><sup>20</sup> : densité.

Le sélénium existe sous quatre états d'oxydation dans les milieux naturels :

- Le séléniure Se<sup>-2</sup> (-II).
- Le sélénium élémentaire Se (0).

- Le sélénite  $\text{SeO}_3^{2-}$  (IV).
- Le séléniat  $\text{SeO}_4^{2-}$  (VI)<sup>[71]</sup>.

Il est capable de réagir avec de nombreux éléments pour donner des composés présentant une grande analogie avec les composés correspondants du soufre.

Les composés halogénés du sélénium sont moins nombreux que ceux du soufre. Ils appartiennent à quatre types :  $\text{Se}_2\text{X}_2$  (X = Cl, Br),  $\text{SeX}_2$  (X = Cl, Br),  $\text{SeX}_4$  (X = F, Cl, Br) et  $\text{SeX}_6$  (X = F).

L'affinité du sélénium pour l'oxygène est plus faible que celle du soufre. Seuls deux oxydes sont bien connus :  $\text{SeO}_2$  et  $\text{SeO}_3$ . Le dioxyde se forme par combustion du sélénium à l'air. Il se sublime à 315°C sous la pression normale et fond vers 340 °C en tube scellé. Le dioxyde de sélénium se dissout facilement dans l'eau pour donner l'acide sélénieux  $\text{H}_2\text{SeO}_3$ , Il suffit d'une légère élévation de température pour que ces cristaux perdent de l'eau et redonnent  $\text{SeO}_2$ .

L'acide sélénique  $\text{H}_2\text{SeO}_4$  est obtenu par action d'un agent oxydant puissant (fluor, chlore, brome, ion permanganate, oxydation anodique, etc.) sur Se,  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SeO}_3$  en présence d'eau.

Le diséléniure de carbone  $\text{CSe}_2$  est obtenu par action, vers 550-600 0C, du dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sur le sélénium fondu. Liquide jaune or à la température ambiante (ébullition à 125 0C)<sup>[72]</sup>.

Les principales formes chimiques du sélénium sont regroupées comme suit :

**Tableau V:** Formes chimiques du sélénium<sup>[69]</sup>.

Formules	Composés
<b>Sélénium métallique : Se</b>	
<b>Sélénium minéral :</b> $\text{H}_2\text{Se}$	Séléniure d'hydrogène
$\text{H}_2\text{SeO}_3$	Acide sélénieux (sélénite)
$\text{H}_2\text{SeO}_4$	Acide sélénique (séléniat)
$\text{CdSe}$	Séléniure de cadmium
<b>Sélénium organique :</b>	
<b>Séléno-amino-acides</b> $\text{HSe-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$	Sélélocystéine
$\text{HOOCCHNH}_2\text{-CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COOH}$	Sélocystine
$\text{HOOCCH(NH}_2\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)COOH}$	Sélocystine
$\text{CH}_3\text{-Se-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COOH}$	Sélocystine
<b>Intermédiaires métaboliques</b> $\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3$	Diméthylséléniure
$\text{CH}_3\text{-Se-Se-CH}_3$	Diéthylséléniure
$(\text{CH}_3)_3\text{-Se}^+$	Ion triméthylséléniure
<b>Sélocystéines</b>	Glutathion-péroxydase
	Glycine réductase
	Formate réductase
<b>Autres composés</b>	Acide nicotinique hydroxylase
	Xanthine déshydrogénase
	Sélocystine t ARN



### **III. Sélénium dans l'environnement**

#### **III. 1. Dans l'air**

L'atmosphère constitue un réservoir transitoire important de sélénium où a lieu son émission, transport et dépôt dans l'environnement.

Il existe deux catégories de sources d'émission de sélénium dans l'atmosphère: naturelles (60%) et anthropiques (40%). Les sources naturelles, comprennent l'érosion des sols, les volcans, les sels des océans et les processus de biométhylation des organismes vivants (bactérie, algues et plantes). En ce qui concerne les sources anthropiques, la combustion des énergies fossiles constitue la principale source d'émission de sélénium <sup>[73]</sup>.

On distingue trois espèces de sélénium présentes dans l'atmosphère :

- Les composés organiques volatils: le diméthylsélénure (DMSe), le diméthyldisélénure (DMDS<sub>e</sub>) et le méthane séléniol (MeSeH).
- Les composés inorganiques volatils: le sélénium élémentaire Se(0), dioxyde de sélénium (O<sub>2</sub>Se) et le sélénure d'hydrogène (H<sub>2</sub>Se).
- Les composés particulaires: Se(0) surtout lié aux cendres volantes et particules en suspensions.

Le sélénium dans l'air ambiant se trouve lié aux cendres volantes et particules en suspension qui peuvent en contenir entre 1.4 à 11 µg/g et 1 à 110 µg/g respectivement <sup>[74]</sup>. Ces valeurs augmentent au fur et à mesure qu'on se rapproche de la source d'émission.

On estime toutefois que le sélénium a un certain potentiel de transport à grande distance par l'air en raison de la volatilité de certaines substances contenant du sélénium. Le transport à grande distance peut contribuer aux concentrations de sélénium dans l'environnement dans des régions éloignées <sup>[75]</sup>.

#### **III. 2. Dans l'eau**

Bien que le sélénium élémentaire soit insoluble dans l'eau, il peut être transporté en milieu aqueux en se liant à la matière particulaire. Les seules espèces dissoutes sont les sélénites (SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) et les séléniates (SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup>). Les sources naturelles de sélénium comprennent les charbons, les schistes argileux et les minerais sulfurés, qui peuvent tous enrichir l'eau en sélénium par transport atmosphérique ou par les émanations volcaniques <sup>[76]</sup>.

Le sélénium dans l'eau potable dépasse rarement les 10 µg/L dans la plupart des pays hormis quelques régions sélénifères <sup>[77]</sup>. Le seuil de potabilité fixé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pendant plusieurs années de 10 µg/L a été récemment révisé pour atteindre 40 µg/L <sup>[78]</sup>.

La majeure partie du sélénium présent dans les eaux potables est sous forme de sélénium (IV), sans doute à cause de la chloration<sup>[79]</sup>.

### III. 3. Dans le sol

La croûte terrestre, renferme une concentration moyenne de sélénium de 0,09  $\mu\text{g.g}^{-1}$ , 70<sup>ème</sup> sur les 88 corps naturellement présents<sup>[4][14][15]</sup>. Le sélénium peut être présent dans le sol sous les quatre degrés d'oxydation (-II), (0), (IV) et (VI), sous différentes formes qui déterminent sa mobilité et sa biodisponibilité (Figure 19)<sup>[80]</sup>.

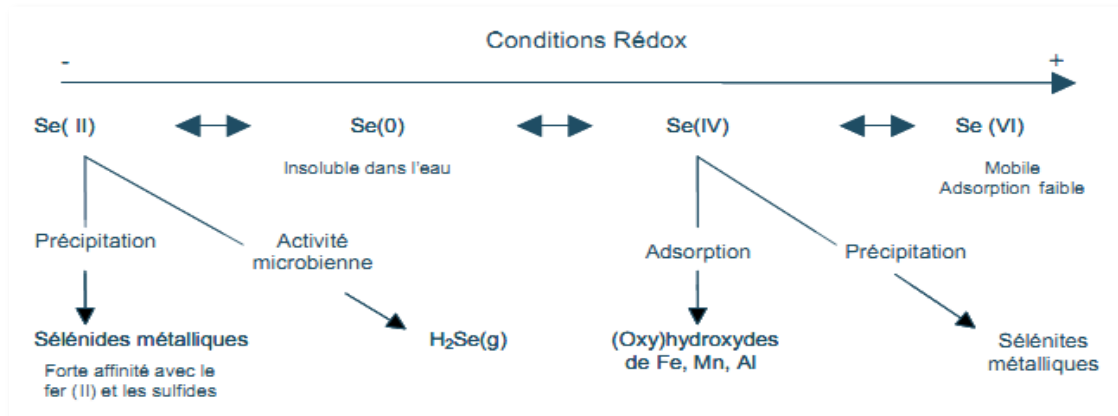


Figure 19 : Evolution biogéochimique théorique du sélénium en fonction des conditions rédox du milieu<sup>[81]</sup>.

La teneur en sélénium de la plupart des sols varie de 0,1 à 2  $\mu\text{g Se/kg}$ . Certaines régions, dites « séléniprives », sont réputées pauvres en sélénium (sud de la Belgique, Danemark, Finlande, Nouvelle Zélande ainsi qu'une partie de la Sibérie et de la Chine). D'autres régions, dites « sélénifères », ont des sols très riches en sélénium avec des teneurs pouvant atteindre 90 mg Se/kg, c'est le cas de certaines zones des Etats-Unis, du Canada, d'Irlande, de Colombie et du Venezuela<sup>[82][79]</sup>.

### III. 4. Dans les plantes

Le sélénium n'est pas indispensable à la vie du règne végétal mais il entre tout de même dans le métabolisme des plantes. Ceci permet de le rendre disponible pour les organismes animaux et humains<sup>[83]</sup> (Figure 20). Généralement les fruits ne contiennent que de faibles fractions de masse en sélénium, dépassant rarement les 10  $\mu\text{g/kg}$ <sup>[84][85]</sup>. Des concentrations plus élevées sont rencontrées dans les plantes possédant de forts taux de protéines, comme la noix de brésil : valeur moyenne de 3800  $\mu\text{g/kg}$ <sup>[85]</sup>. D'autres plantes sont capables d'accumuler efficacement le sélénium, comme l'ail, l'oignon ou le genre de Brassica (choux, brocoli,...) en raison de son analogie avec le soufre<sup>[86]</sup>. Les plantes céréalières ont aussi la possibilité de stocker le sélénium au niveau de leur graine : la moyenne mondiale des fractions de masse de blé varie entre 200 et 600  $\mu\text{g/kg}$ <sup>[87]</sup>.

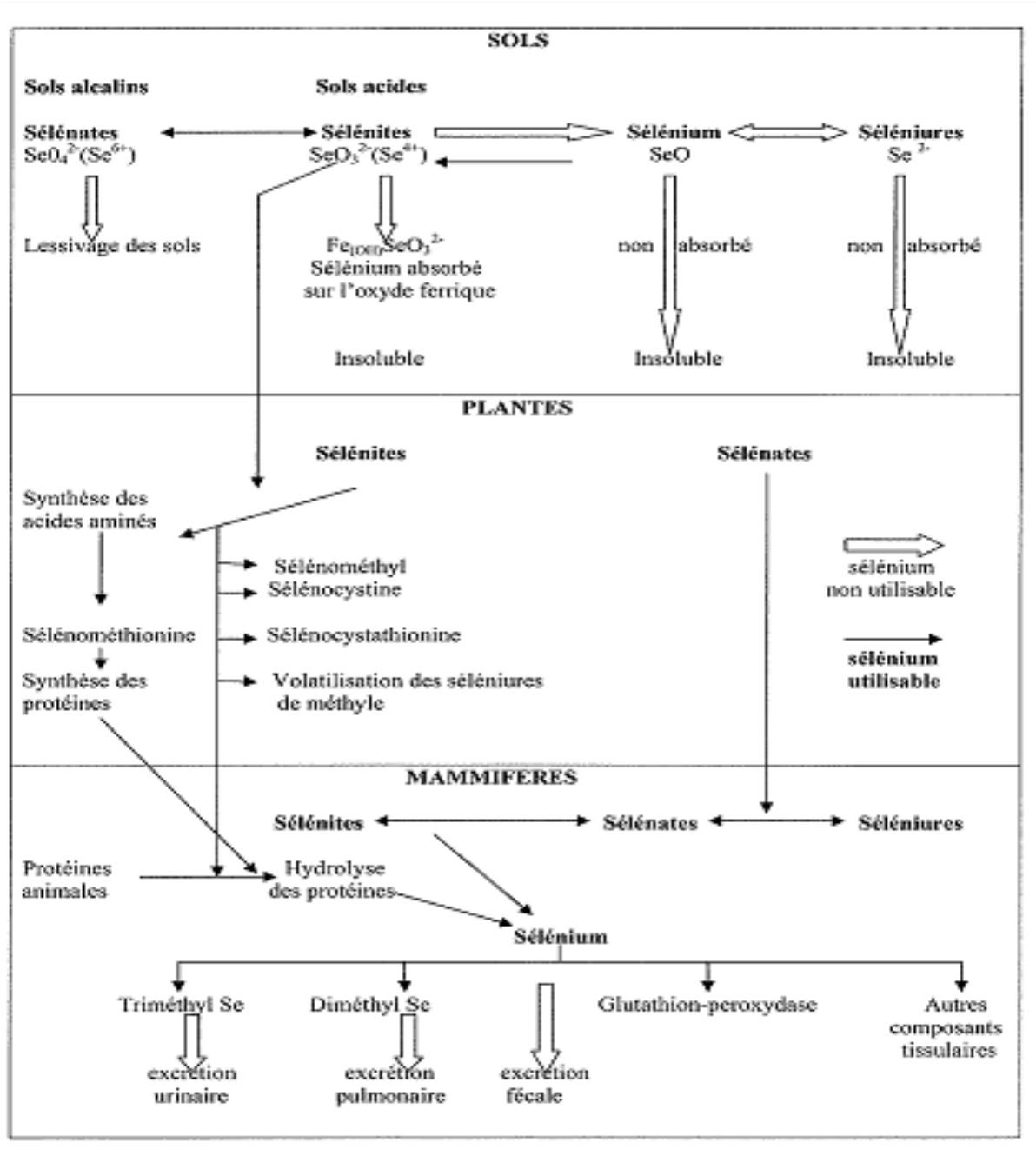


Figure 20 : Cycle du sélénium dans la nature <sup>[88]</sup>

#### IV. Utilisation et sources d'expositions du sélénium

Les différentes utilisations du sélénium découlent de leurs principales propriétés. L'utilisation du sélénium et de ses composés se répartit dans différents domaines d'activité <sup>[74]</sup> : industrie des composants électroniques, industrie des pigments, industrie du verre, métallurgie, biologie, agriculture, industrie du caoutchouc, catalyseurs, additifs, produits pharmaceutiques, agent d'oxydation en chimie organique ( Tableau V ) .

Tableau VI: Utilisations du sélénium et de ses composés <sup>[74] [89]</sup>.

COMPOSE	N° CAS	UTILISATION
Sélénium élémentaire (Se)	7782-49-2	Redresseurs, cellules photoélectriques, détonateurs, tambour de photocopieurs, industrie du verre, métallurgie : aciers et acier inoxydable, catalyseur dans les procédés de déshydrogénation.
Séleniate de sodium (Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> )	13410-01-0	Insecticides, industrie du verre, médecine vétérinaire.
Sélenite de sodium (Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> )	10102-18-8	Industrie du verre, additif de sols ne contenant pas de sélénium.
Disulfure de sélénium (SeS <sub>2</sub> )	7488-56-4	Médecine vétérinaire.
Sulfure de sélénium (SeS)	7446-34-6	Shampooing anti-pelliculaire, utilisation en médecine humaine et vétérinaire comme oligo-élément.
Dioxyde de sélénium (SeO <sub>2</sub> )	7446-08-4	Catalyseur pour des procédés d'oxydation, d'hydrogénation, de déshydrogénation dans la synthèse de composés organiques.
Hexafluorure de sélénium (SeF <sub>6</sub> )	7783-79-1	Isolant électrique gazeux.
Oxychlorure de sélénium (SeOCl <sub>2</sub> )	7791-23-3	Solvant du soufre, du sélénium, du tellure, du caoutchouc, de la bakélite, des gommes, des résines, de la glue, de l'asphalte et autres matériaux.
Séleniure d'aluminium (Al <sub>2</sub> Se <sub>3</sub> )	1302-82-5	Préparation du séléniure d'hydrogène pour les semi-conducteurs.
Séleniure d'ammonium [(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> ]	7783-19-9	Industrie du verre rouge, feux de signalisation.
Séleniure de cadmium (CdSe)	1306-24-7	Photoconducteurs, cellules photoélectriques, redresseurs.
Séleniate de cuivre (CuSeO <sub>4</sub> )	10041-45-5	Coloration du cuivre et des alliages de cuivre.
Diséleniure de tungstène (WSe <sub>2</sub> )	12067-46-8	Additifs des lubrifiants.
Diéthylthiocarbamate de sélénium [(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCS <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> Se	144-34-3	Fongicide, plasturgie, agent vulcanisant
Composés organiques du sélénium	-----	Pharmacie et biologie, extraction de l'or et de l'argent

Les processus géophysiques, biologiques et industriels sont responsables de la présence du sélénium à des concentrations très variables d'un site à l'autre <sup>[90]</sup>.

L'exposition de la population générale au Se s'effectue essentiellement par l'alimentation. La teneur en Se des aliments dépend fortement de leur provenance géographique et est liée à la richesse du sol en Se, ainsi qu'à la nature du sol.

L'eau de boisson constitue une source d'apport de Se négligeable par rapport à l'alimentation. La concentration de Se dans l'eau de distribution est très variable d'une région du monde à l'autre ; elle est en général inférieure à 10 µg/l mais peut excéder 50 µg/l <sup>[91]</sup>.

## V. Besoins et sources alimentaires de sélénium

### V. 1. Besoins quotidiens en sélénium

Le Se est un élément trace naturellement présent dans l'organisme mais sa teneur moyenne varie selon l'origine géographique et les apports alimentaires des individus et l'âge, la gestation, la lactation et la pathologie influencent aussi sur les taux dans l'organisme <sup>[92]</sup> (Tableau VI).

**Tableau VII:** Apport adéquat pour le sélénium <sup>[93]</sup>.

Age	Sexe	Se, µg/jour
7-12 mois	H/F	15
1-3 ans	H/F	15
4-6 ans	H/F	20
7-10 ans	H/F	30
11-14 ans	H/F	50
15-17 ans	H/F	65
Adultes (> 18 ans)	H/F	70
Grossesse	F	70
Allaitement	F	85

Les doses quotidiennes recommandées pour l'adulte varient en fonction des régions et selon les organismes de 35 à 75 µg/j. Ces doses sont généralement basées sur l'activité optimale de la GPx plasmatique. Or, les études plus récentes indiquent que la sélénoprotéine P (SeLP) serait un meilleur indicateur du statut nutritionnel en Se que la GPx et que des apports supérieurs à ceux actuellement recommandés seraient requis pour obtenir une expression optimale de cette SeLP. L'apport quotidien recommandé devrait être revu à la hausse <sup>[5]</sup>.

Concernant la fixation des besoins en Se, plusieurs indicateurs fonctionnels existent. Les apports en dessous desquels pourraient apparaître des signes de déficit sont de quelques dizaines de µg/jour chez l'adulte (20 à 30 µg) <sup>[93]</sup>.

### V. 2. Apport maximal tolérable pour le sélénium

Bien que le sélénium soit essentiel pour la santé humaine il existe des risques potentiels pour la santé humaine pour certaines sous-populations qui ont ou sont susceptibles d'avoir des niveaux élevés d'exposition de sélénium. De ce fait, il existe donc des valeurs guides pour protéger la population contre des expositions excessives ou insuffisantes <sup>[74]</sup>.

L'EFSA ( European Food Safety Authority) indique que des valeurs d'apports allant jusqu'à 850 µg/jour sont dénuées de tout effet défavorable mesurable (NOAEL) et fixe finalement à 300 µg/jour l'AMT pour l'adulte. Chez l'enfant et en fonction de son âge, elle fixe cette limite à des valeurs allant de 60 à 250 µg/jour. Ces données sont inférieures aux normes américaines qui fixent à 400 µg/jour l'AMT chez l'adulte. Elles sont basées sur l'observation des apports

pouvant conduire à une toxicité chronique (sélénose). Il n'y a cependant pas d'avantage d'évidence et peut être même un risque pour la santé à administrer du Se à des personnes dont le statut habituel est relativement élevé et/ou en utilisant des doses journalières de 200 µg Se.

L'apport total de 300 µg/jour préconisé par l'EFSA est donc trop élevé et devrait idéalement ne pas dépasser 200 µg/jour (apport usuel + complémentaire). C'est pourquoi le CSS propose un AMT de 200 µg/jour <sup>[95] [96] [97] [98]</sup>.

En ce qui concerne la concentration maximale dans l'eau potable, l'US-EPA (Environmental Protection Agency)<sup>[99]</sup> a fixé un seuil de 0,05 mg/l et le Canada de 0,01 mg/l <sup>[100]</sup>. La valeur guide provisoire (car données estimées insuffisantes) recommandée par l'OMS en 2011 est de 0,04 mg/l. L'OMS estime que la concentration de Se dans l'eau de distribution est inférieure à 10 µg/l dans la majorité des pays et qu'une valeur guide pour ces pays n'est donc pas justifiée <sup>[78]</sup>.

### **V. 3. Sources alimentaires de sélénium**

Le Se est un élément essentiel le corps ne le synthétise pas. Nous devons donc le trouver dans la nourriture que nous consommons (Tableau V) ou, au besoin, prendre des suppléments <sup>[101]</sup>.

Les concentrations de sélénium varient dans les différents produits alimentaires selon la région géographique de la croissance d'une plante, de l'élevage d'un animal ou de la capture d'un poisson <sup>[75]</sup>.

L'incorporation du sélénium dans les végétaux se fait sous forme organique, il est lié aux acides aminés soufrés qui sont la méthionine et la cystéine, il se trouve par exemple dans les crucifères, les légumineuses, et les céréales mais surtout dans les noix du Brésil et les champignons <sup>[102]</sup>.

La teneur des aliments est également dépendante de la fertilisation active des sols et de la complémentation de la nourriture animale qui sont pratiqués dans certains pays. Ce sont les aliments riches en protéines (céréales, viandes, produits laitiers, œufs, poissons et produits de la mer, certains fruits à coque, etc.) qui ont les teneurs les plus élevées.

Le Se alimentaire est globalement très disponible (> 80 %) et peu d'interactions (si ce n'est avec certains métaux lourds comme Hg) semblent affecter l'apport en cet élément <sup>[103]</sup>.

L'apport en sélénium est le plus variable de tous les apports en nutriments essentiels. En effet, la teneur de la chaîne alimentaire en cet oligoélément est très géodépendante, selon la nature des sols, leur pH et les techniques de fertilisation <sup>[104]</sup>.

Les aliments riches en sélénium sont :

**Tableau VIII:** Quantité de sélénium dans quelques aliments (d'après logiciels de nutrition pour professionnels version 2.31 mai 2012)

<b>Aliments (100g)</b>	<b>Quantité de sélénium (µg)</b>
Noix du brésil	1010
Rognon cuit	169
Foie poulet cuit	100
Thon germon	68
Tournesol, graine	57
Sardine grillés	38
Dinde, viande rôtie	32
Lapin, viande cuite	30
Noix de cajou salée	27
Noix de coco, amande sèche	13.80
Œuf dur	13
Riz blanc étuvé, sec	10.80
Huile de tournesol	10.60
Lait en poudre écrémé	10.50
Fromage à pâte ferme	8-10
Ail	5-10
Fromage à pâte molle	3.5
Chou fleur	2.2

### **V. 3. 1. Formes du sélénium dans l'alimentation humaine**

Les sélénites ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ) et les sélénates ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ) inorganiques, formes prédominantes du Se dans le sol et l'eau, sont absorbés par les plantes (principal point de pénétration du Se dans la chaîne alimentaire de l'homme) où ils sont convertis en acides aminés séléniés.

Il a été estimé que plus de 80 % du Se provenant de l'alimentation se trouve sous forme organique, principalement sous forme de L(+)-SeMet (sources végétales et animales) et SeCyst (source animale) (Figure 21). Dans certains végétaux tels que les brocolis, radis, choux (de Bruxelles), ail, oignons et poireaux, environ 80 % du Se est présent sous forme de Se-méthylsélénocystéine (MSeCyst). Les formes minérales sont trouvées en moindre proportion <sup>[105]</sup>.

La sélénonéine (2-sélényl-  $\text{N}\alpha,\text{N}\alpha,\text{N}\alpha$  -triméthyl-L-histidine) est une forme de sélénium alimentaire reconnue récemment, qui est le principal composé de sélénium présent dans divers poissons marins, notamment le thon et le maquereau <sup>[106]</sup>.

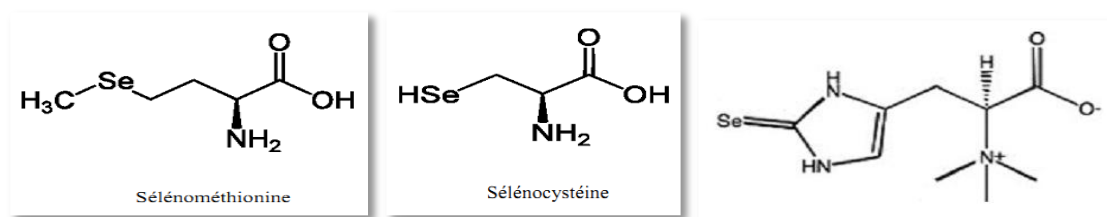


Figure 21 : Structure chimique de la sélénocystéine, Sélénométhionine et de la sélénonéine.

## VI. Cinétique et métabolisme

Chez la population générale, l'exposition au sélénium est essentiellement orale, par ingestion d'eau de boisson ou de nourriture.

En milieu professionnel, la principale voie d'exposition est la voie respiratoire. Ce sont le sélénium élémentaire et le sélénure d'hydrogène (H<sub>2</sub>Se) qui se forme par décomposition des sélénures en milieu acide et aqueux<sup>[107]</sup>. L'absorption des composés solubles du sélénium par cette voie n'a pas été quantifiée<sup>[74]</sup>.

Certains cas d'exposition à la sélénométhionine, au disulfure ou au sulfure de sélénium par voie cutanée sont décrits mais les études ne rapportent pas d'absorption par cette voie<sup>[108] [109]</sup>.

### VI. 1. Absorption

#### VI. 1. 1. Absorption gastro-intestinale

La majorité des substances contenant du sélénium ingérées sont absorbées dans le petit intestin<sup>[110] [111]</sup>, l'absorption dans l'estomac est faible, voire nulle<sup>[112]</sup>.

L'absorption du sélénite de sodium ou de la sélénométhionine est souvent supérieure à 90 %<sup>[113] [114]</sup>. Dans tous les cas, les différents mécanismes d'absorption varient selon les formes chimiques considérées : l'absorption du sélénite semble être régie par transport passif<sup>[115]</sup>; alors que les formes organiques, telles que la Se-Met, seraient absorbées par transport actif selon un mécanisme similaire à celui de la méthionine<sup>[85]</sup>. Le sélénate, quant à lui, fait l'objet d'un transport facilité par le biais de transporteurs de sodium habituellement dédiés aux sulfates.

Chez le volontaire sain ayant absorbé une dose de 1 mg de sélénite ou de séléniate en solution, l'absorption est estimée entre 62 % et 94 % respectivement<sup>[84]</sup>.

#### VI. 1. 2. Absorption respiratoire

Des études sur le milieu professionnel indiquent que le sélénium peut être absorbé par inhalation; toutefois, les estimations de l'apport à la suite d'une exposition par inhalation chez l'homme n'ont pas été quantifiées.



### **VI. 1. 3. Absorption cutanée**

L'absorption de sélénium par une peau intacte dépend de la forme chimique, bien que la plupart des substances contenant du sélénium aient une faible absorption par voie cutanée <sup>[74]</sup>.

Malgré que le Se soit utilisé en médecine pour le traitement topique du pityriasis versicolore et dans les shampoings antipelliculaires, les données concernant l'absorption percutanée sur le corps ou le cuir chevelu sont très limitées. À ce jour, il n'est pas possible de savoir si une source de Se non alimentaire (le Se des shampoings antipelliculaires) peut être absorbée par le cuir chevelu de manière importante et contribuerait ainsi significativement à la charge corporelle totale.

### **VI. 2. Transport sanguin et distribution**

Les modèles construits à partir de données animales ont montré qu'après absorption, le sélénite et l'acide méthylsélénique pénètrent rapidement dans les globules rouges <sup>[116]</sup>. Alors que l'acide méthylsélénique est réduit en méthylsélénol et se lie à l'hémoglobine, le sélénite est réduit en sélénide, et se conjugue avec le glutathion sous forme de sélénotrisulfite (GSSeSG) <sup>[117]</sup>. Une fraction du sélénide est ensuite libérée des érythrocytes et se lie à l'albumine pour être distribuée dans les différents tissus <sup>[118]</sup>.

En effet, à la suite d'une exposition au sélénite sous forme marquée, celui-ci n'a pas été retrouvé dans les érythrocytes sur une période de 24 heures suivant l'exposition.

Dans le plasma, le Se est lié aux protéines plasmatiques ou présent sous forme de sélénoprotéine <sup>[119]</sup>. Ainsi, la majeure partie du Se (de 63 à 73 %) est intégrée sous forme de sélénoprotéine P (Sel-P) dans le plasma <sup>[120]</sup> <sup>[5]</sup>, la fraction restante de Se est liée aux protéines plasmatiques et en particulier à l'albumine <sup>[121]</sup>. D'autres auteurs suggèrent que la Se-Cys est l'espèce qui prédomine dans le plasma <sup>[122]</sup>. Ces différentes incertitudes quant à la distribution des différentes formes dans les matrices biologiques compliquent grandement le suivi biologique du Se.

Le foie et les reins, sièges de nombreuses réactions de biotransformation, sont les organes qui contiennent les plus fortes teneurs en Se <sup>[122]</sup>. Le Se est également distribué dans un grand nombre d'organes tels que le pancréas, l'estomac, la muqueuse gastro-intestinale, le cerveau, les muscles squelettiques, les poumons, le cœur et les testicules <sup>[84]</sup> <sup>[123]</sup>. Il est présent dans le lait maternel <sup>[124]</sup> <sup>[125]</sup>, traverse la barrière placentaire et joue un rôle de régulation pour le fœtus en diminuant la toxicité de certains métaux comme l'Hg par la formation de complexes séléniés inertes <sup>[126]</sup>.

Le Se alimentaire est également intégré dans la matrice des phanères (cheveux, ongles) du fait de sa forte affinité pour les groupements cystéines et sulfhydryles contenus dans la kératine des téguments <sup>[127]</sup> <sup>[128]</sup>. D'autres sources non alimentaires telles que l'utilisation de shampoings thérapeutiques contribuent à augmenter les concentrations de Se dans les phanères <sup>[129]</sup>.

En général, pour les humains ayant une nutrition avec un apport de sélénium adéquat, environ 30 % du sélénium dans les tissus se trouve dans le foie, 15 % dans les reins, 30 % dans les muscles et 10 % dans le plasma (surtout dans la sélénoprotéine P).

### **VI. 3. Métabolisme**

Le métabolisme du Se est conditionné à la fois par sa forme présente dans la nourriture ainsi que par l'état nutritionnel (apports de Se journaliers insuffisants, adéquats ou excessifs) <sup>[130]</sup>. Le métabolisme du Se dans l'organisme humain gravite autour d'un composé clé, le sélényde,  $Se^{2-}$ , qui constitue l'étape principale de la régulation des différentes formes de Se. Ainsi, après absorption, les espèces inorganiques sont réduites par le glutathion pour rejoindre le pool de sélényde alors que les espèces organiques (Se-Met, Se-Cys) sont biotransformées par la  $\beta$ -lyase ou la  $\gamma$ -lyase <sup>[131][132]</sup>. Le Se sous forme de sélényde est ensuite incorporé dans la synthèse protéique <sup>[133]</sup> (Figure 22), au travers d'une voie métabolique régulée assurant l'homéostasie.

Le sélényde d'hydrogène peut alors suivre deux voies métaboliques : soit il est le précurseur de la synthèse des sélénoprotéines, soit il est métabolisé par la S-adénylméthionine en dérivés méthylés : méthylsélényde, diméthyl sélényde, triméthylsélényde.

La Se-Met peut également être intégrée de façon inchangée dans les protéines à la place de la méthionine <sup>[82][123]</sup>. Dans ce cas, le Se sous forme de Se-Met rejoint la voie non régulée et échappe au mécanisme d'homéostasie <sup>[134][131]</sup>.

De la même façon, il se pourrait que le Se provenant de source non alimentaire rejoigne également une voie non régulée car aucun élément concernant l'absorption, la distribution et le métabolisme ne permet de s'assurer que celui-ci rejoint la circulation sanguine systémique.

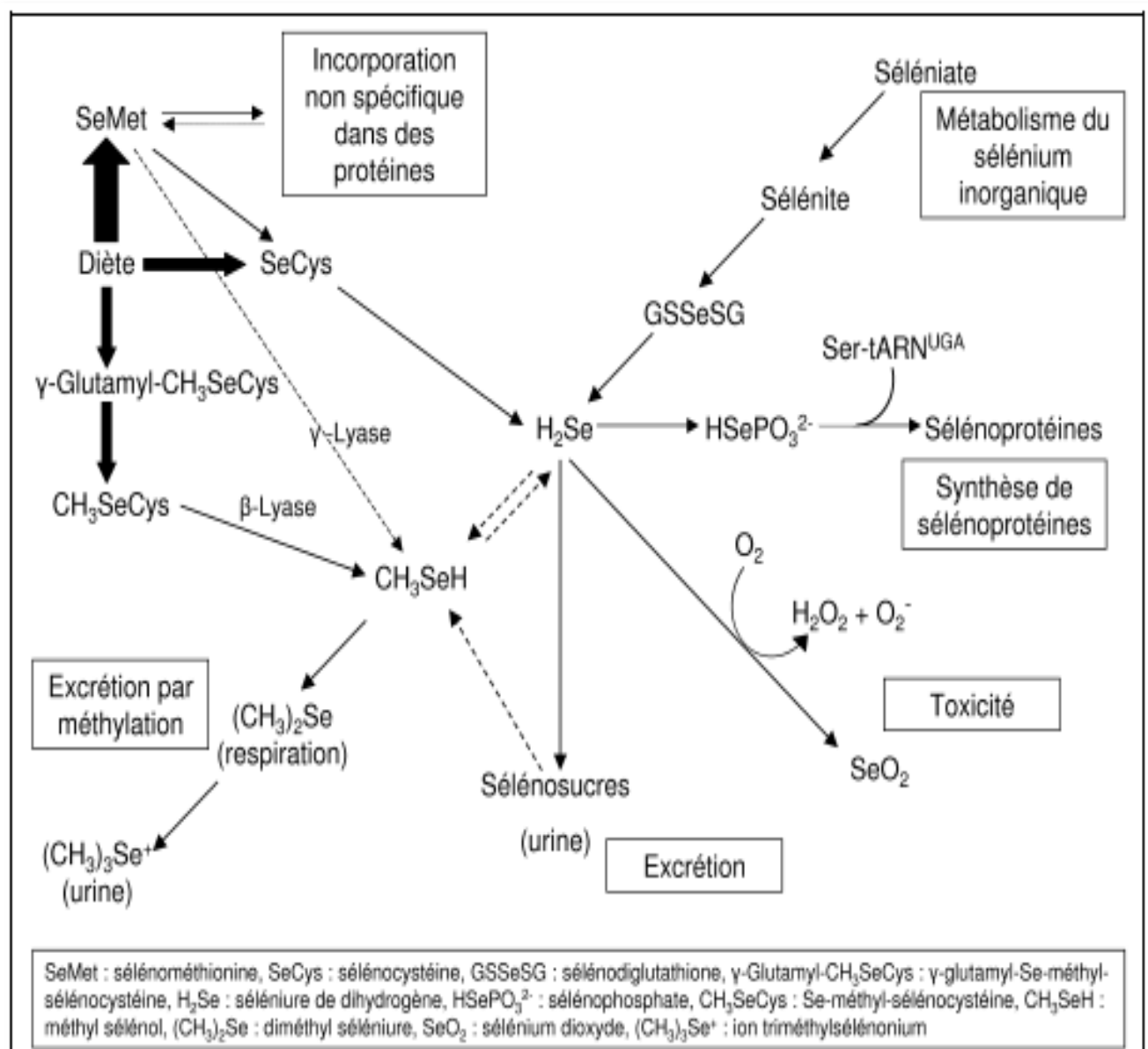


Figure 22 : Schéma du métabolisme du sélénium chez l'homme [66]

## VI. 4. Excrétion

### VI. 4. 1. Excrétion urinaire et fécale

L'urine est la voie dominante d'excrétion du sélénium qu'il soit apporté par voie orale ou par injection, moins de 10 % du sélénium absorbé sont excrétés dans les fèces [135] [136]

L'élimination du Se dans les urines se fait principalement selon 2 voies :

- La première voie semble majoritaire et permet l'élimination du sélénide sous forme de sucres par le transfert d'un groupement hexosamine [137]. Ces sucres sont ensuite éliminés tels quels ou conjugués au glutathion (GSH) dans les urines [138].

- La seconde voie d'élimination consiste en la méthylation du Se en diméthylsélénide ( $\text{Se}(\text{CH}_3)_2$  ou DMSe) et en triméthylsélénonium ( $\text{Se}(\text{CH}_3)_3^+$  ou TMSe) (Figure 23). L'excrétion urinaire de ces derniers permet ainsi de maintenir l'homéostasie du Se dans l'organisme<sup>[85]</sup> ; cependant, l'excrétion peut être diminuée en cas de grossesse ou d'hypothyroïdie<sup>[139]</sup>.

Le pourcentage d'élimination du sélénium dans les urines dépend du taux de sélénium ingéré, de la forme chimique, de la composition de l'aliment, de la physiologie, du statut en sélénium et du pourcentage de la filtration glomérulaire<sup>[140]</sup>.

#### **VI. 4. 2. Excrétion biliaire**

Le sélénium étant excrété en faible quantité par la bile, le cycle entéro-hépatique de celui-ci a été établi en 1968 par Neethling<sup>[141]</sup>. Une partie du sélénium excrété par la bile est ensuite incorporé aux sels biliaires et ceux-ci, avec les aminoacides, sont réabsorbés par l'intestin.

#### **VI. 4. 3. Excrétion respiratoire**

Le sélénium exhalé est un composé volatile formé au niveau du foie par transméthylation sous forme de diméthylsélénure (Figure 23) qui donne à l'haleine une odeur d'ail désagréable<sup>[142]</sup>. Dans les conditions physiologiques ordinaires, la quantité du sélénium excrété est faible. L'importance de l'excrétion du sélénium par le souffle augmente avec les niveaux d'exposition<sup>[136]</sup>.

#### VI. 4. 4. Excrétion dans le lait maternel

Une partie du sélénium est excrétée dans le lait et sa teneur dépend étroitement de l'apport alimentaire ou parentéral, le colostrum est plus riche en sélénium que le lait, le sélénium apparaît alors dans le premier colostrum et diminue rapidement <sup>[143]</sup>.

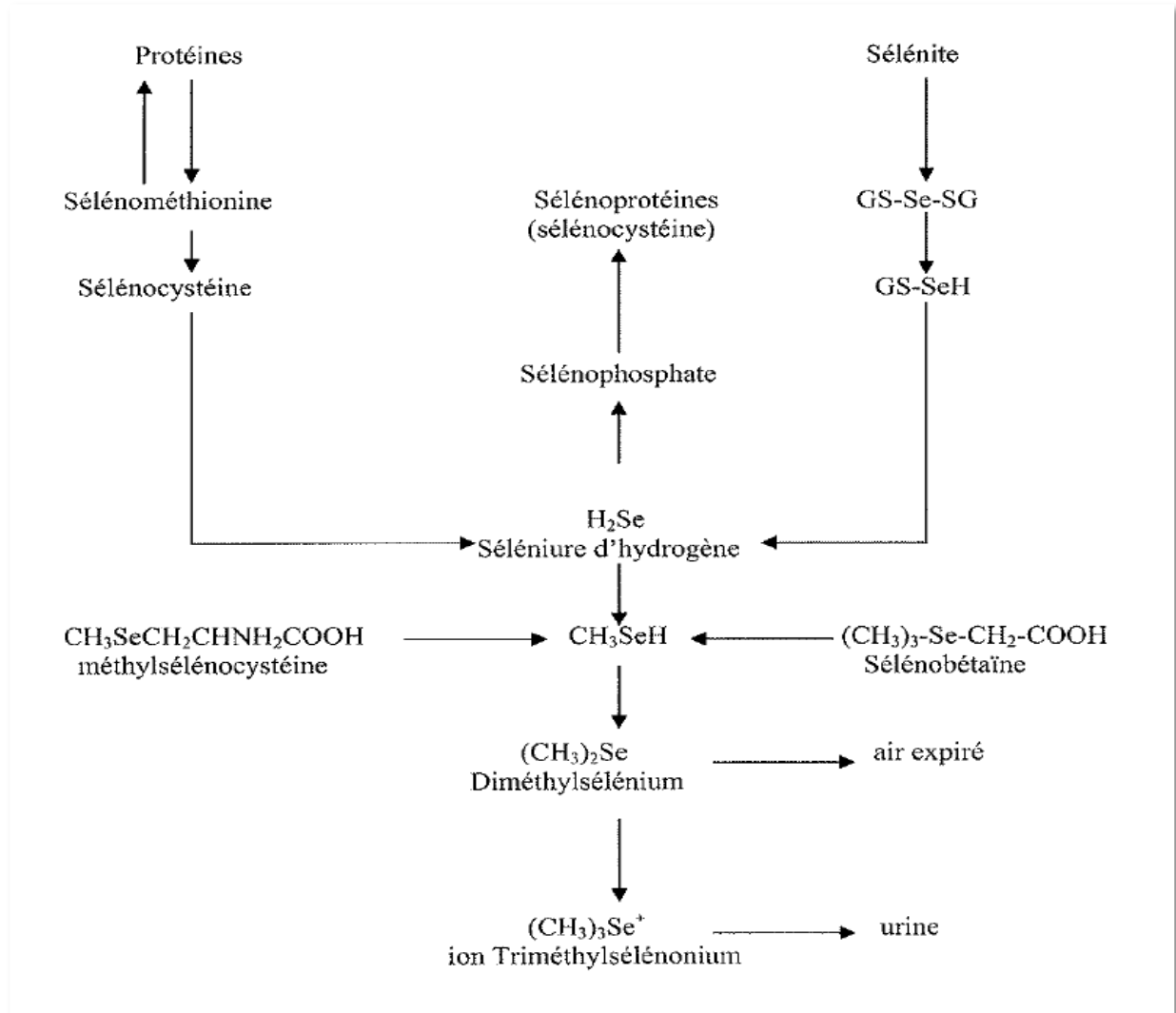


Figure 23: Métabolisme et élimination du sélénium <sup>[144]</sup>

### VII. Facteurs influençant la cinétique

#### VII. 1. L'absorption

- **Le soufre** : Analogue du sélénium, il semble diminuer l'absorption <sup>[145]</sup>.
- **L'arsenic** : Les effets bénéfiques de l'arsenic sur la toxicité du sélénium ont été découverts en 1930. Des lésions du foie ont été prévenues chez les rats, en ajoutant 5 ppm d'arsénite de sodium dans une alimentation contenant 15 ppm de sélénium <sup>[146]</sup>. Plus tard, Levander en 1977 a montré que des formes organiques d'arsenic sont efficaces contre l'intoxication au sélénium en augmentant l'excrétion biliaire, la concentration

dans les différents tissus de ; l'organisme s'en trouvant diminuées .Cependant, l'arsenic ne prévient pas les cas de déficience en sélénium.

- **Le plomb :** Des taux de plomb élevés dans la ration du veau diminuent le taux sériques en sélénium, ainsi que sa teneur dans tous les tissus avec une variation selon le type d'origine <sup>[147]</sup>.
- **Influence d'autres éléments minéraux :** L'intoxication au sélénium peut être réversible en apportant des taux élevés dans la ration de cuivre, mercure et cadmium <sup>[148]</sup>. D'autres éléments comme l'argent, le cobalt et thallium agissent sur le métabolisme du sélénium <sup>[149]</sup>. Chez les rats, une carence en zinc diminue la rétention et augmente le renouvellement du sélénium .un taux de 8% de calcium incorporé dans les aliments des vaches, augmente considérablement l'absorption du sélénium. Néanmoins un taux supérieur ou inférieur à cette valeur réduit son absorption <sup>[150]</sup>.
- **Les vitamines :** les vitamines A, C et E augmentent l'absorption du sélénium <sup>[151]</sup>. La concordance de la vitamine E et du sélénium est établie depuis très longtemps <sup>[152]</sup>, la vitamine E réduisant le degré de volatilisation du sélénium et favorisant son absorption et sa rétention dans les tissus.

#### **Autres facteurs :**

- **La forme du sélénium, la concentration, la présence de certains acides aminés :** tandis que le sélénite est absorbé par diffusion passive, le sélénium organique , comme la sélélocystéine et la sélénométhionine, est absorbé par l'entremise de mécanismes de transport actif; on considère qu'il est plus biodisponible que les composés de sélénium inorganique <sup>[101][153]</sup> ; Il semble que le sélénium organique soit mieux absorbé (75 à 90%) que le sélénium inorganique (45-70%) <sup>[71][154]</sup>. Parmi le sélénium minéral, l'absorption des séléniates serait supérieure à celle des sélérites <sup>[155]</sup>.
- **Le sélénium d'origine animale est mieux absorbé que le sélénium végétal** <sup>[151]</sup>
- **L'absorption dépend également de l'âge** <sup>[156]</sup> : l'absorption du sélénite est d'environ 70% chez l'adulte alors qu'elle serait de 50% chez l'enfant.

#### **VII. 2. L'élimination**

La proportion excrétée par chaque voie dépend de plusieurs facteurs, y compris le niveau d'apport, le temps écoulé depuis l'exposition, l'état physiologique du corps (p. ex. la grossesse et l'allaitement) et le niveau d'exercice. Les femmes qui allaitent et les personnes ayant des carences en sélénium montrent une diminution des niveaux d'excrétion du sélénium dans l'urine et les fèces <sup>[157]</sup>. Le sélénium issu du sélénite a une demi-vie plus courte dans le corps par rapport à la sélélocystéine <sup>[158]</sup>, car la sélélocystéine est un acide aminé, qui est recyclé par le corps. La demi-vie dans le corps est de 252 jours pour le sélénium issu de la sélélocystéine et de 102 jours pour le sélénium issu du sélénite <sup>[123]</sup>.

## VIII. Rôles du Sélénium dans l'organisme

### VIII. 1. Sélénium et la défense anti-oxydante

#### VIII. 1. 1. Oxydation

L'oxygène est un élément indispensable à la vie des organismes aérobies. De nombreux radicaux oxygène sont formés dans les mitochondries (Figure 24), ces radicaux libres qui sont produits principalement dans le processus de métabolisme, lors des réactions de transformation des nutriments (glucides, lipides, etc.) en énergie (au cours de la respiration cellulaire).

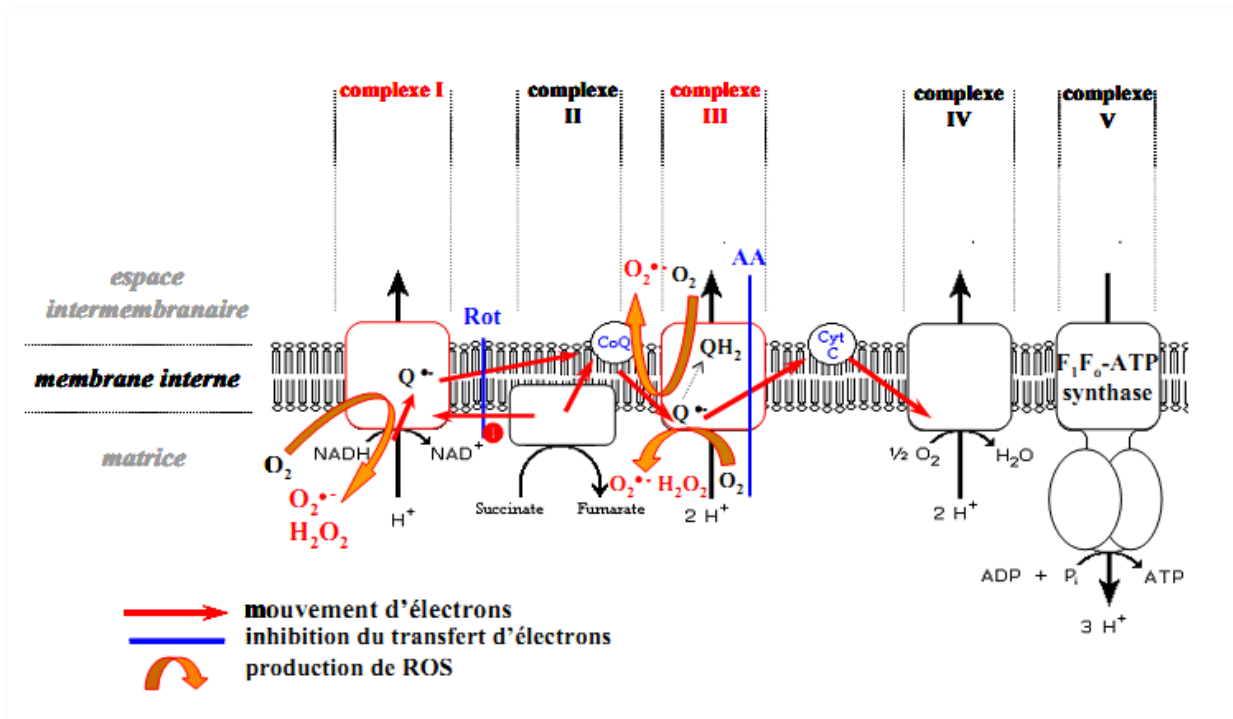


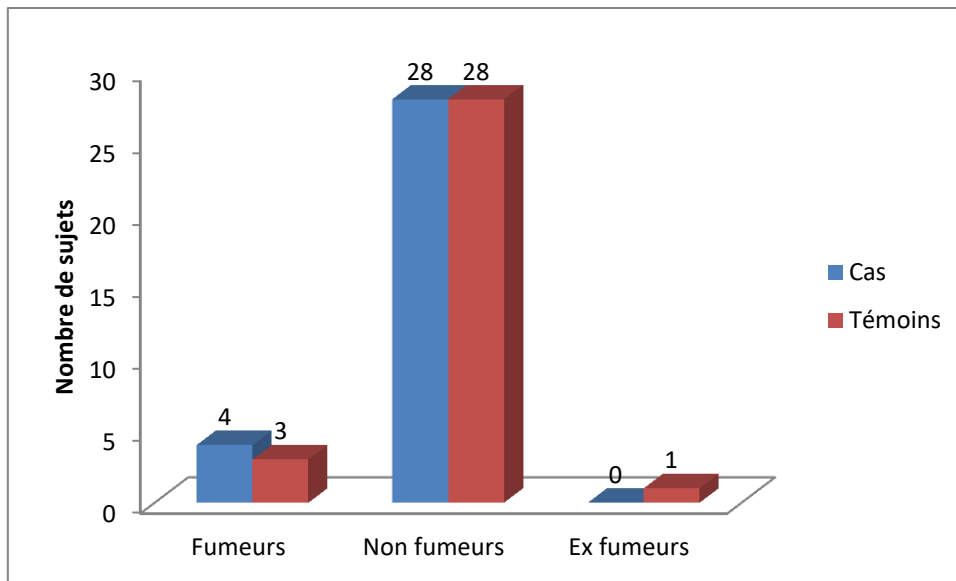
Figure 24: Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.

Cette transformation ne peut s'opérer qu'en présence d'oxygène. Il s'agit d'une réaction dite d'oxydo-réduction par laquelle l'oxygène apporté par la respiration est utilisé pour oxyder les nutriments et obtenir de l'énergie.

Ce processus d'oxydo-réduction ne se fait pas toujours de manière complète. Dans 5 à 10% des cas, un seul électron est transféré vers la molécule d'oxygène. Celle-ci se retrouve alors avec un nombre impair d'électrons sur sa couche externe. On aboutit de ce fait à la formation des fameuses molécules instables d'oxygène : les radicaux libres.

Ces espèces oxygénées activées sont toxiques pour l'intégrité cellulaire : ce sont l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), les hydroperoxydes ( $ROOH$ ), l'oxyde nitrique ( $NO$ ) et le dioxygène ( $O_2$ ).

### b. Cas de GD et leurs témoins

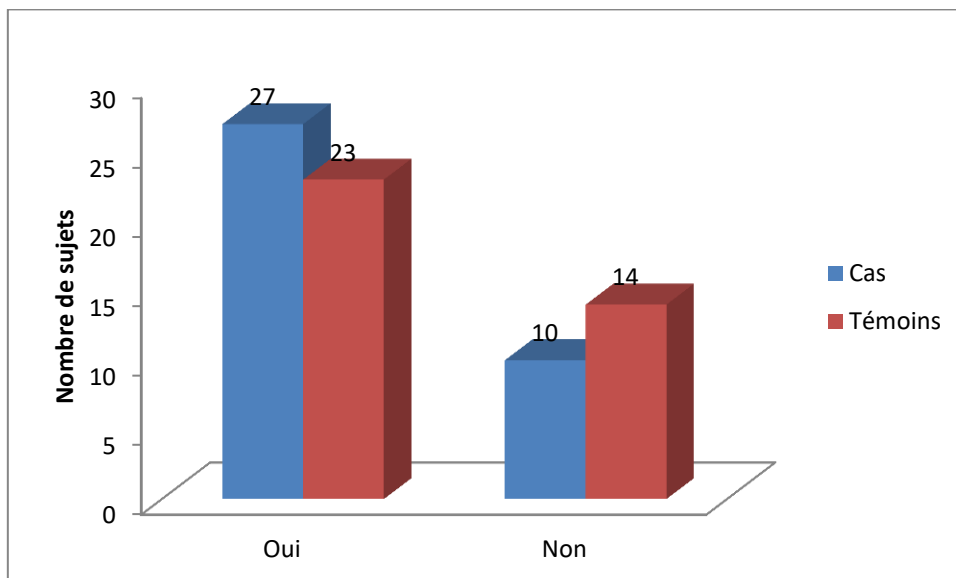


**Figure 60 :** Répartition des cas de GD et leurs témoins en fonction du statut tabagique.

Parmi les douze hommes de notre population y a sept fumeurs, dont quatre sont des cas.

### III. 1. 3 .9. Stress

#### a. Cas d'HT et leurs témoins

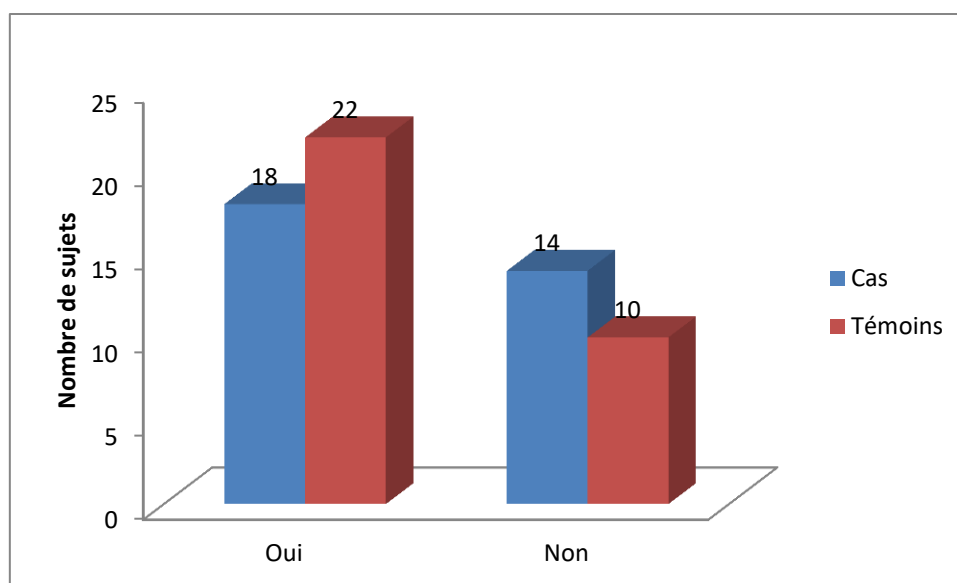


**Figure 61 :** Répartition des cas d'HT et leurs témoins en fonction du stress au quotidien.

On note que deux tiers de notre population (73 % des cas et 62.16 % des témoins) vivent le stress au quotidien.



### b. Cas de GD et leurs témoins

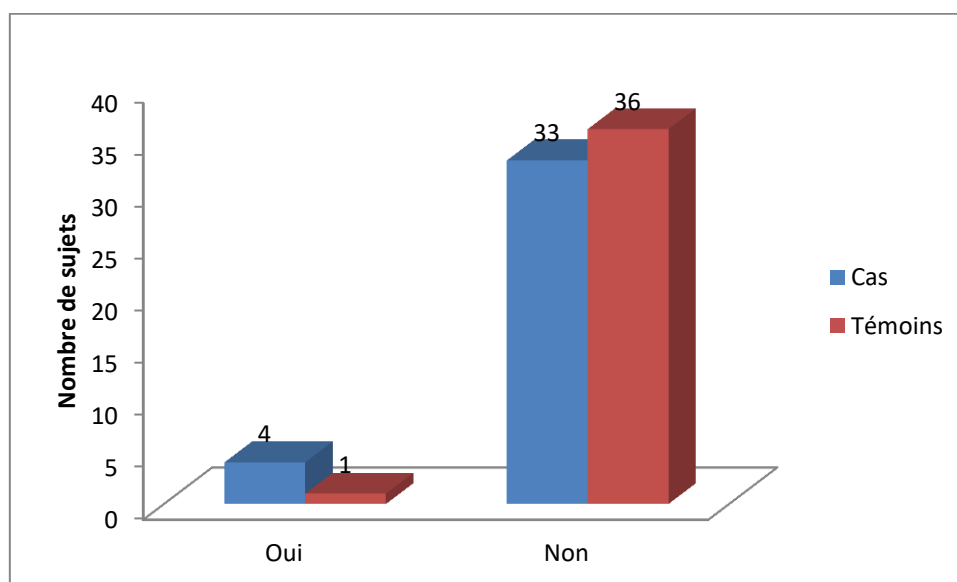


**Figure 62** : Répartition des cas de GD en fonction du stress au quotidien.

On note que presque les deux tiers de notre population (56.25 % des cas et 68.75 % des témoins) vivent le stress au quotidien.

### III. 1. 3. 10. Prise de vitamines

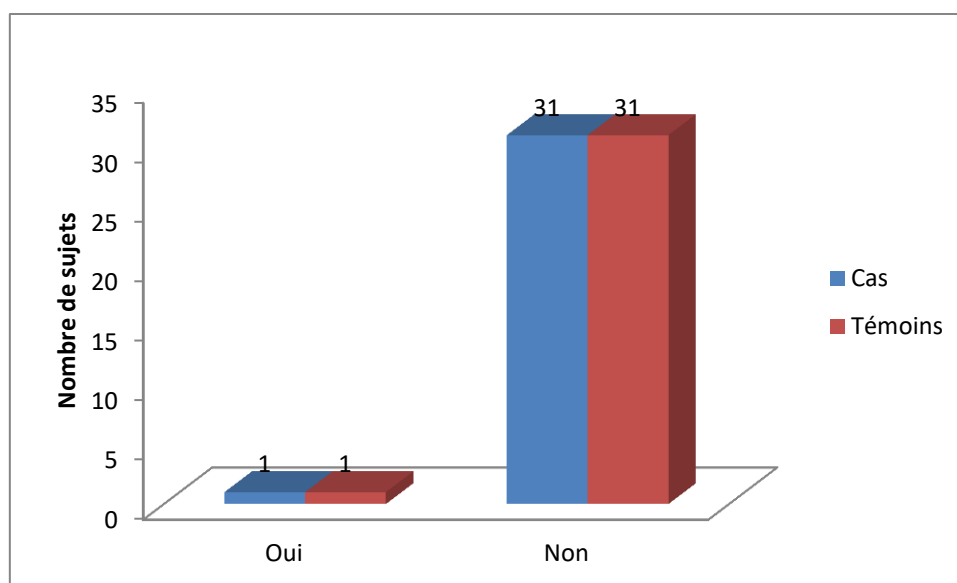
#### a. Cas d'HT et leurs témoins



**Figure 63** : Répartition des cas d'HT et leurs témoins selon la prise de vitamines.

Seulement 10.81 % et 2.7 % des cas d'HT et leurs témoins respectivement prennent des vitamines.

## b. Cas de GD et leurs témoins



**Figure 64 :** Répartition des cas de GD et leurs témoins selon la prise de vitamines.

Presque la totalité des sujets inclus (96.88 %) ne prennent pas des vitamines.

## III. 1. 4. Alimentation

### a. Cas d'HT et leurs témoins

**Tableau XVIII:** Répartition des cas d'HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium.

	Cas									
	Noix /amande	FDM	Poisson	Viande/Foie	Céréales	Légumes	Lait/PL	Œufs	Poulet	
<b>N=37</b>										
<b>Jour</b>	0	0	0	4	37	37	31	3	23	
<b>Semaine</b>	9	3	11	11	0	0	5	20	12	
<b>Mois</b>	13	6	19	12	0	0	0	12	1	
<b>&gt; mois</b>	3	1	0	2	0	0	0	1	0	
<b>Pas de C</b>	12	27	7	8	0	0	1	0	1	
<b>N=37</b>	Témoins									
	Noix /amande	FDM	Poisson	Viande/Foie	Céréales	Légumes	Lait/PL	Œufs	Poulet	
<b>Jour</b>	0	0	1	3	37	37	33	12	25	
<b>Semaine</b>	6	0	11	12	0	0	2	12	10	
<b>Mois</b>	20	9	17	16	0	0	0	10	1	
<b>&gt; mois</b>	2	1	1	1	0	0	0	2	0	
<b>Pas de C</b>	9	27	7	5	0	0	2	1	1	

FDM : fruits de mer. PL : produits laitiers. > mois : plus d'un mois. Pas de C : pas de consommation

Les céréales, les légumes, les produits laitiers et le poulet sont consommés quotidiennement par la quasi-totalité des cas et les témoins.

Plus que la moitié des patients consomment les œufs au moins une fois par semaines (54.05 %) tandis qu'un tiers des témoins le consomme chaque jours (32.43 %).

Concernant Les noix et les amandes sont rarement consommées alors que les poissons et les viandes sont consommés mensuellement chez 50% de notre population.

## b. Cas de GD et leurs témoins

**Tableau XIX:** Répartition des cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium.

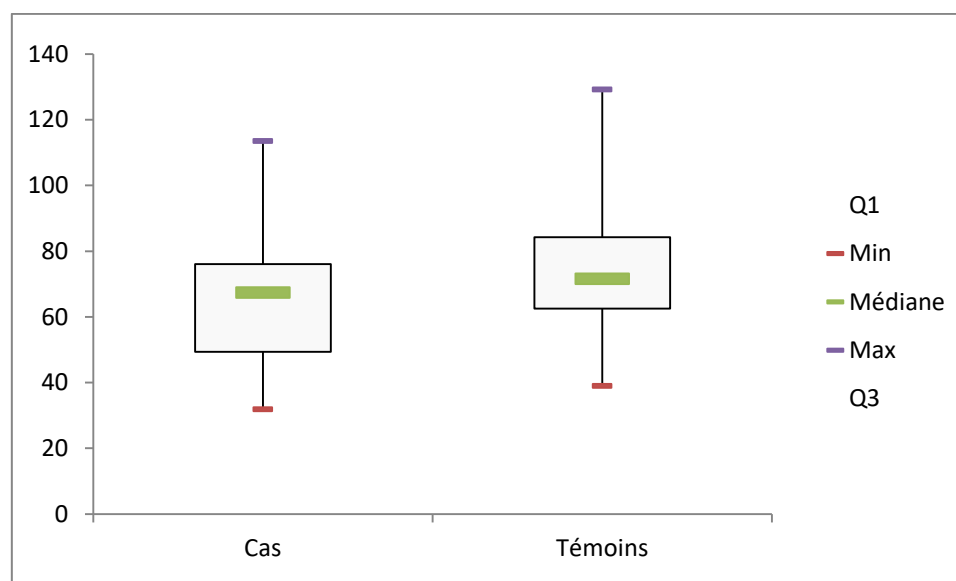
N=32		Cas							
	Noix/ Aman de	FDM	Poissons	Viande/ Foie	Céréales	Légumes	Lait/PL	Œufs	Poulet
Jour	1	0	0	5	32	32	27	8	24
Semaine	4	1	10	13	0	0	5	25	7
Mois	17	5	16	9	0	0	0	0	1
> Mois	3	1	1	0	0	0	0	0	0
Pas de C	7	25	5	5	0	1	0	0	0
N=32		Témoins							
	Noix/ Aman de	FDM	Poissons	Viande/ Foie	Céréales	Légumes	Lait/PL	Œufs	Poulet
Jour	1	0	1	3	32	29	27	21	22
Semaine	7	0	11	9	0	2	4	9	7
Mois	17	0	12	17	0	1	0	1	2
>Mois	5	9	7	3	0	0	0	1	1
Pas de C	2	23	1	0	0	0	1	0	0

**FDM : fruits de mer. PL : produits laitiers. > mois : plus d'un mois. Pas de C : pas de consommation**

Les noix et les amandes sont consommées majoritairement par mois alors que les fruits de mer sont rarement consommés. On note une consommation hebdomadaire des viandes et des poissons chez un tiers de notre population. Les céréales, les légumes, les produits laitiers et le poulet sont consommés quotidiennement par la quasi-totalité des sujets. Deux tiers de nos patients (75 %) consomment les œufs au moins une fois par semaine tandis que presque les deux tiers des témoins le consomment quotidiennement.

### III. 1. 5. Distribution des taux de Sélénium

#### a. Cas d'HT et leurs témoins



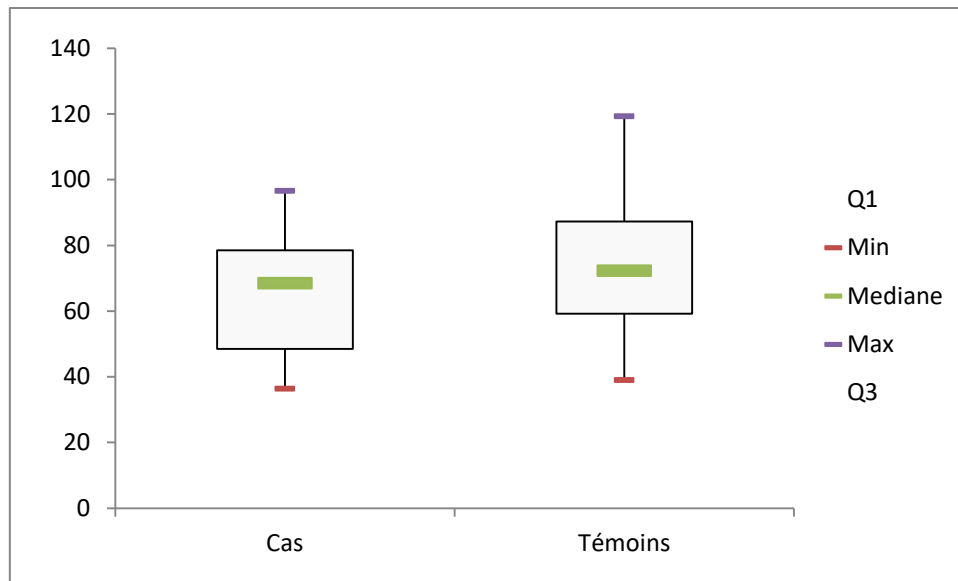
**Figure 65** : Statut en Sélénium chez les patients atteints de HT et leurs témoins.

La moyenne des taux de sélénium plasmatique est 64.82  $\mu\text{g/L}$  et 77.59  $\mu\text{g/L}$  chez les patients atteints d'HT et leurs témoins respectivement. Ces taux varient de 31,91  $\mu\text{g/L}$  à 113,55  $\mu\text{g/L}$  chez les cas et de 38,95  $\mu\text{g/L}$  à 129,21  $\mu\text{g/L}$  chez leurs témoins.

**Tableau XX**: Les paramètres de distribution des taux moyennes de sélénium (1<sup>er</sup> quartile, Minimum, Minimum, Médiane, Maximum, 3<sup>ème</sup> quartile, Moyenne) chez HT.

	Cas	Témoins
<b>Nombre de sujets</b>	37	37
<b>1<sup>er</sup> quartile</b>	49,33	62,48
<b>Minimum</b>	31,91	38,95
<b>Médiane</b>	67,35	71,54
<b>Maximum</b>	113,55	129,21
<b>3<sup>ème</sup> quartile</b>	76,06	84,26
<b>Moyenne</b>	64.82	77.59
<b>Test de Student</b>	P=0.014	Différence significative

## b. Cas de GD et leurs témoins



**Figure 66** :Statut en Sélénium chez les patients atteints de GD et leurs témoins.

La moyenne des taux de sélénium plasmatique est 65.16 µg/L et 79.26 µg/L chez les patients atteints de GD et leurs témoins respectivement. Ces taux varient de 36.35 µg/L à 96.55 µg/L chez les cas et de 38.95 µg/L à 119.25 µg/L chez leurs témoins.

**Tableau XXI**:Les paramètres de distribution des taux moyennes de sélénium (1<sup>er</sup> quartile, Minimum, Minimum, Médiane, Maximum, 3<sup>ème</sup> quartile, Moyenne) chez GD.

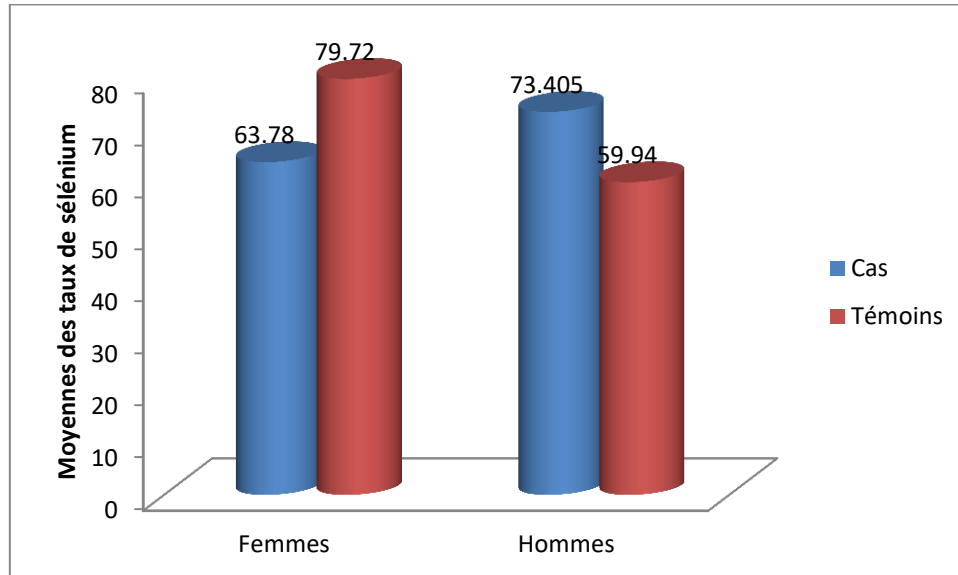
	Cas	Témoins
<b>Nombre de sujets</b>	32	32
<b>1<sup>er</sup> quartile</b>	48.49	59.22
<b>Minimum</b>	36.35	38.95
<b>Médiane</b>	68.435	72.17
<b>Maximum</b>	96.55	119.25
<b>3<sup>ème</sup> quartile</b>	78.485	87.225
<b>Moyenne</b>	65.16	79.26
<b>Test de Student</b>	P=0.016	Différence significative

La comparaison entre les moyennes des taux de sélénium des cas et leurs témoins de la thyroïdite d'Hashimoto et de la maladie de Basedow par le test de Student a révélé une différence significative avec  $p=0.014$  et  $p=0.016$  respectivement.

### III. 1. 6. Analyse multi-variée

#### III. 1. 6. 1. Sélénium et le sexe

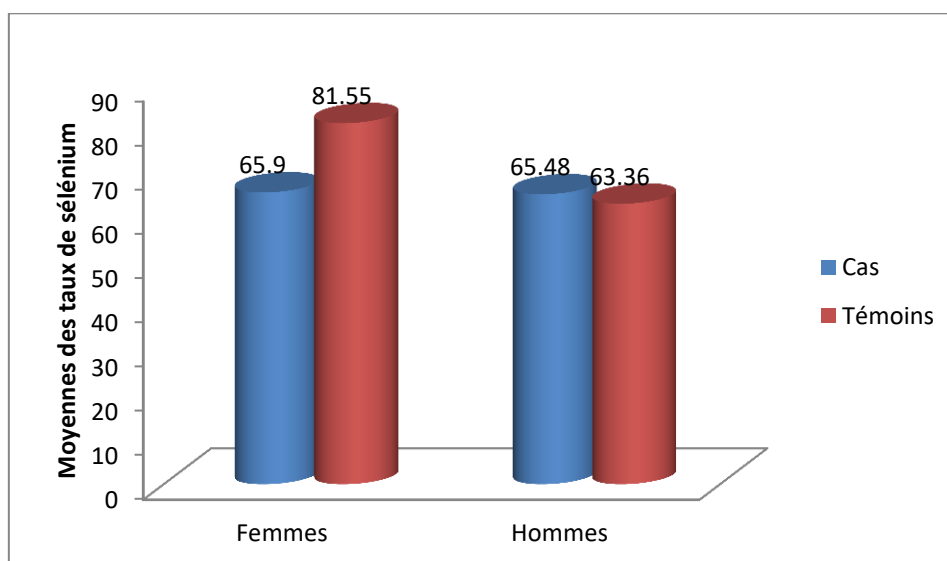
##### a. Cas d'HT



**Figure 67 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction du sexe.

On note que la moyenne des taux de sélénium chez les femmes atteintes d'HT est inférieure (63.78 µg/L) à celle des témoins (79.72 µg/L), par contre elle est plus élevée chez les hommes atteints d'HT (73.403 µg/L) par rapport aux témoins (59.94 µg/L).

##### b. Cas de GD

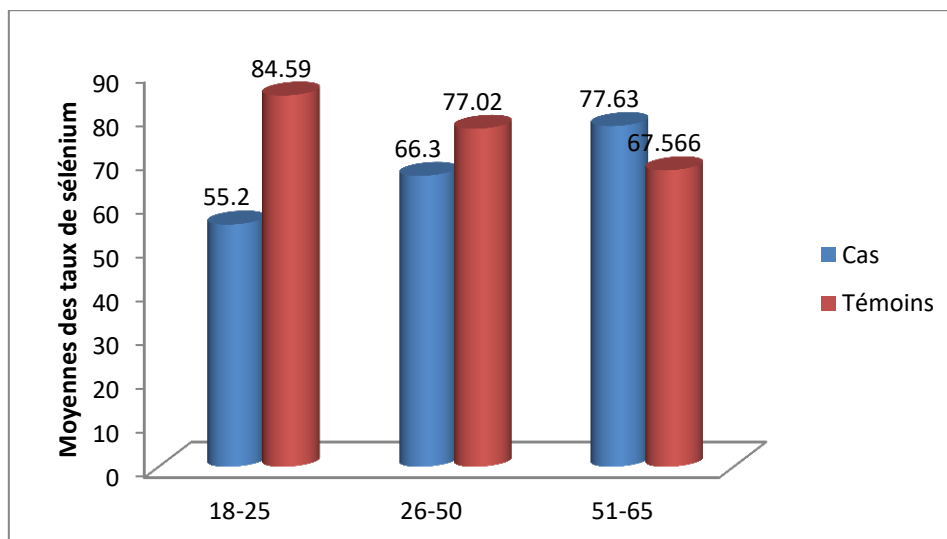


**Figure 68 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction du sexe.

On note que la moyenne des taux de sélénium chez les femmes atteintes de GD est inférieure ( $65.9 \mu\text{g/L}$ ) à celle des témoins ( $81.55 \mu\text{g/L}$ ), par contre elle est presque équitable pour le sexe masculin.

### III. 1. 6. 2. Sélénium et l'âge

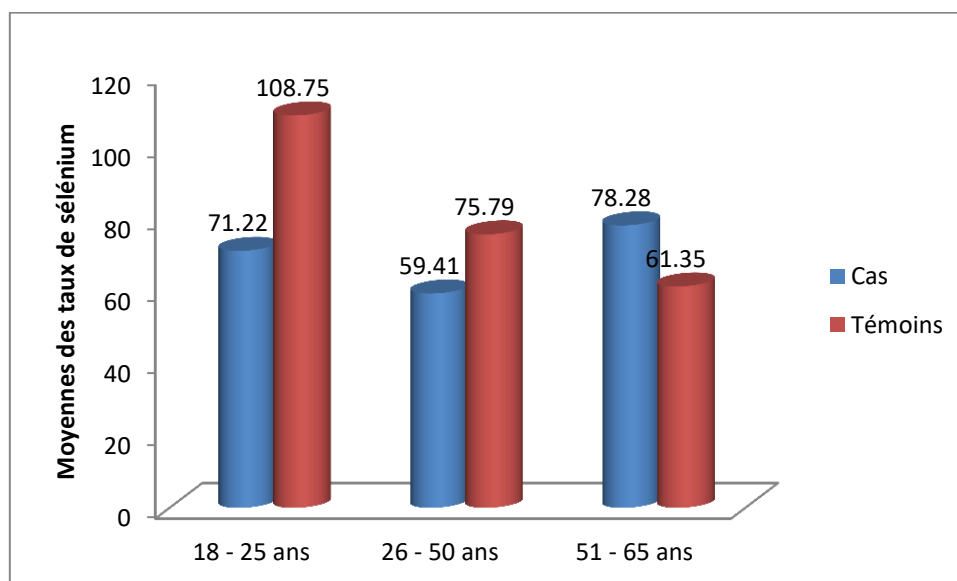
#### a. Cas d'HT



**Figure 69 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d' HT et leurs témoins en fonction de l'âge.

On note un taux de sélénium chez les jeunes adultes et les adultes atteints de HT ( $55.2 \mu\text{g/L}$  et  $66.3 \mu\text{g/L}$ ) par rapport aux témoins. Par contre les patients âgés ont une moyenne plus élevée ( $77.63 \mu\text{g/L}$ ) par rapport aux témoins âgés.

#### b. Cas de GD

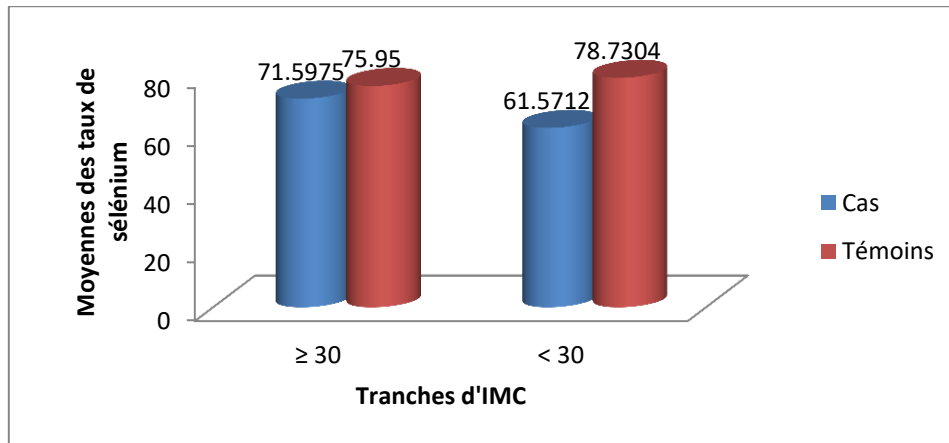


**Figure 70 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de l'âge.

Les moyennes des taux de sélénium (71.22  $\mu\text{g/L}$  et 59.41  $\mu\text{g/L}$ ) sont inférieures chez les jeunes adultes et les adultes atteints de GD respectivement par rapport aux témoins. Par contre les patients âgés ont une moyenne plus élevée (78.28  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport aux témoins âgés.

### III. 1. 6. 3. Sélénium et l'IMC

#### a. Cas d'HT

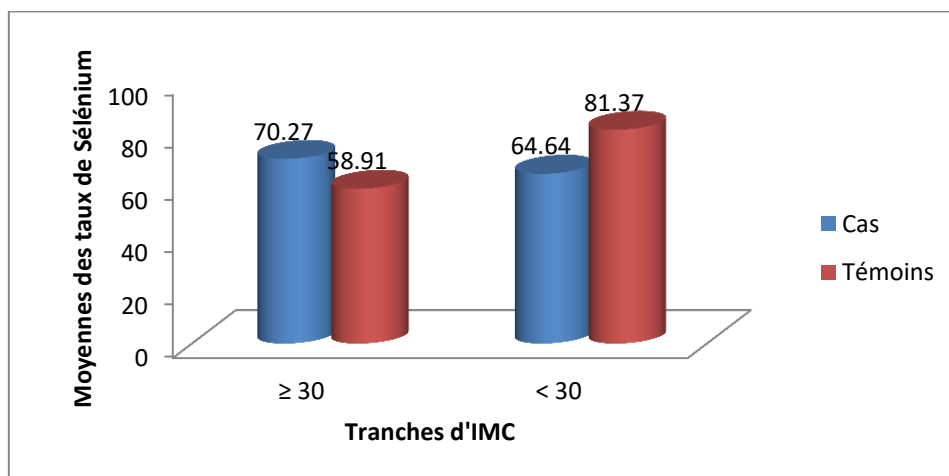


**Figure 71 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de l'IMC.

On observe chez les cas obèses un taux de sélénium légèrement inférieur (71.60  $\mu\text{g/L}$ ) à celui des témoins. Et une moyenne des taux de Se chez les cas non obèses (61.6  $\mu\text{g/L}$ ) inférieur à celle de leurs témoins.

note aussi une augmentation des moyennes des taux de sélénium chez les cas obèses (71.60  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport aux cas non obèses (61.57  $\mu\text{g/L}$ ).

#### b. Cas de GD

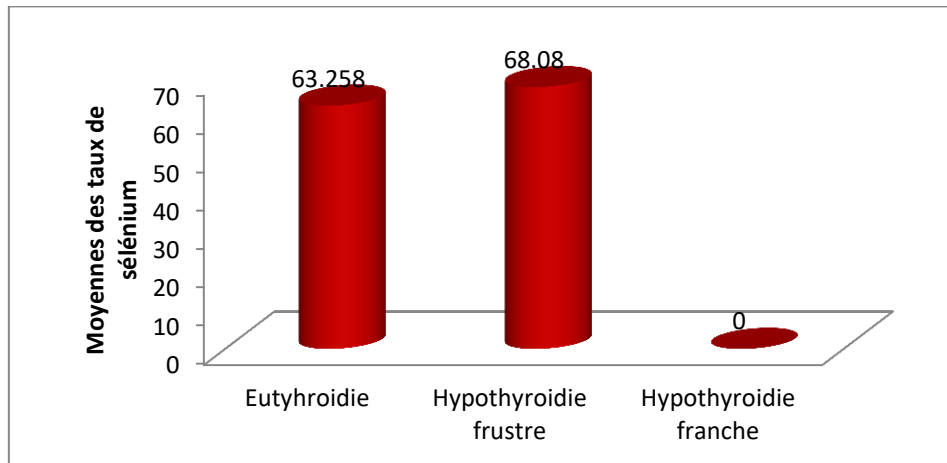


**Figure 72 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de l'IMC.



Le taux de sélénium chez les cas obèses est supérieur ( $70.27 \mu\text{g/L}$ ) à celui des témoins ( $58.91 \mu\text{g/L}$ ) et les cas non obèses ( $64.64 \mu\text{g/L}$ ), tandis qu'il est inférieur à celui des témoins pour les non obèses ( $64.64 \mu\text{g/L}$  VS  $81.37 \mu\text{g/L}$ )

### III. 1. 6. 4. Sélénium et principales présentations cliniques et biologiques de la thyroïdite d' Hashimoto

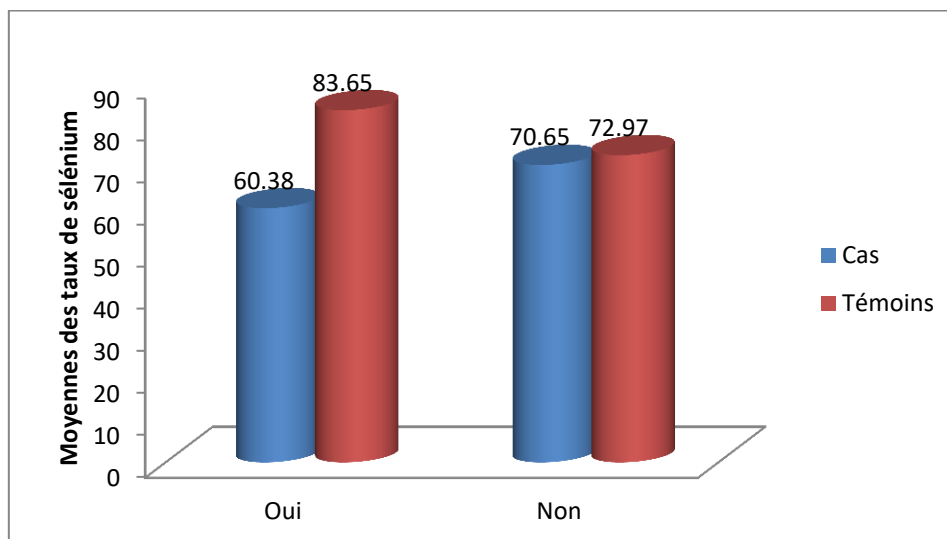


**Figure 73 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT en fonction des principales présentations cliniques et biologiques.

Les moyennes des taux de sélénium sont presque équitables chez les cas avec euthyroïdie ( $63.26 \mu\text{g/L}$ ) et hypothyroïdie frustrée ( $68.08 \mu\text{g/L}$ ).

### III. 1. 6. 5. Sélénium et les ATCD familiaux de dysthyroïdie

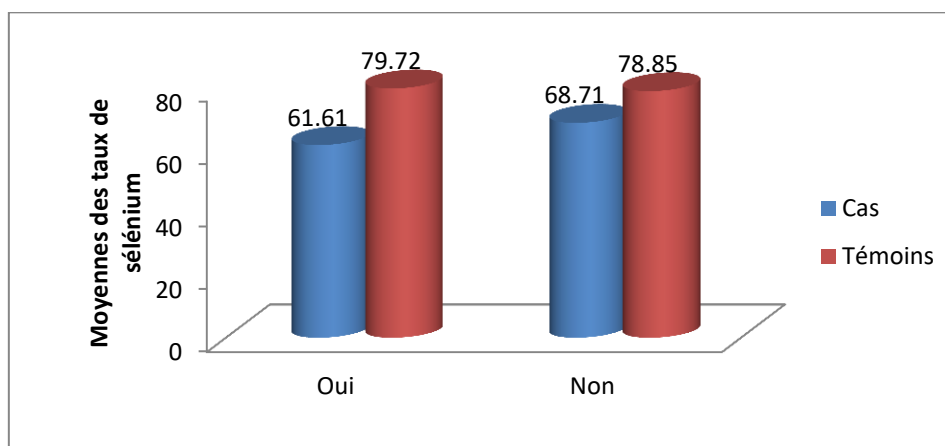
#### a. Cas d' HT



**Figure 74 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction des ATCD familiaux de dysthyroïdie.

On note que la moyenne des taux de sélénium chez les cas atteints de HT avec ATCD familiaux de dysthyroïdie est inférieure ( $60.38 \mu\text{g/L}$ ) par rapport aux témoins ATCD familiaux de dysthyroïdie ( $83.65 \mu\text{g/L}$ ) et elle est presque équitable chez les sujets sans ATCD familiaux. On observe que le taux de Se est inférieur chez les cas avec ATCD ( $60.38 \mu\text{g/L}$ ) par rapport aux cas sans ATCD ( $70.65 \mu\text{g/L}$ ).

### b. Cas de GD



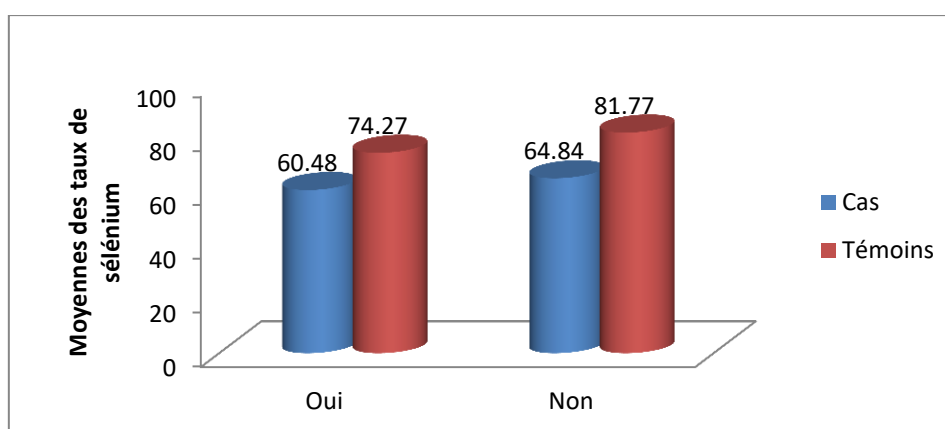
**Figure 75 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction des ATCD familiaux de dysthyroïdie.

La moyenne des taux de sélénium chez les cas atteints de GD avec et sans ATCD familiaux de dysthyroïdie est inférieure à celui des témoins.

On observe que la moyenne des taux de sélénium chez les cas avec ATCD ( $61.61 \mu\text{g/L}$ ) est inférieure à celui des cas sans ATCD ( $68.71 \mu\text{g/L}$ ).

## III. 1. 6. 6. Sélénium et la prise de contraception hormonale

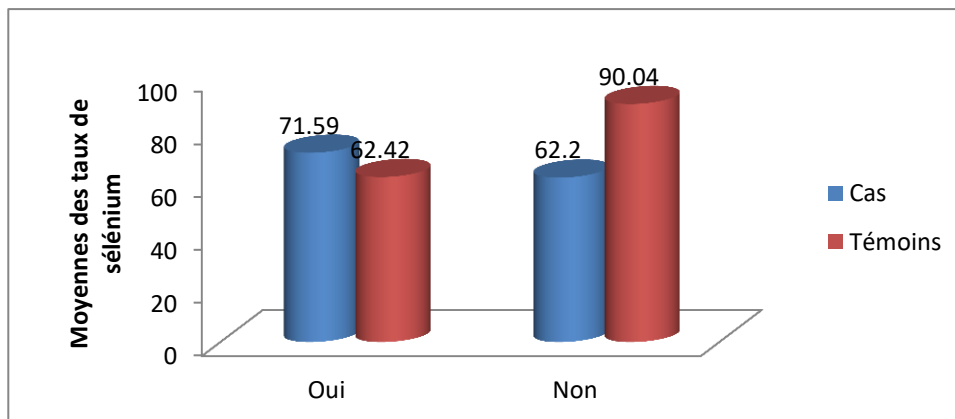
### a. Cas d'HT



**Figure 47 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les femmes atteintes d'HT et leurs témoins en fonction de la prise de contraception hormonale.

Le taux de Se est presque le même chez les femmes atteints d'HT sans ou sous contraception hormonale, néanmoins ce taux est inférieur aux témoins dans les deux situations.

### b. Cas de GD

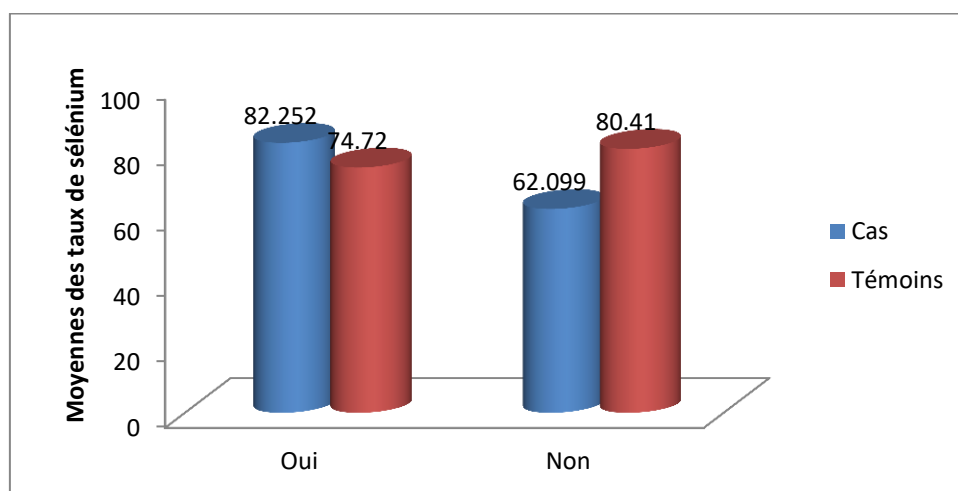


**Figure 48 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les femmes atteintes de GD et leurs témoins en fonction de la prise de contraception hormonale.

On note que le taux de Se est supérieur chez les cas sous contraception hormonale (71.59 µg/L) par rapport aux témoins (62.42 µg/L) ainsi que les cas sans contraception hormonale (62.2 µg/L).

## III. 1. 6. 7. Sélénium et le survenu de Ménopause

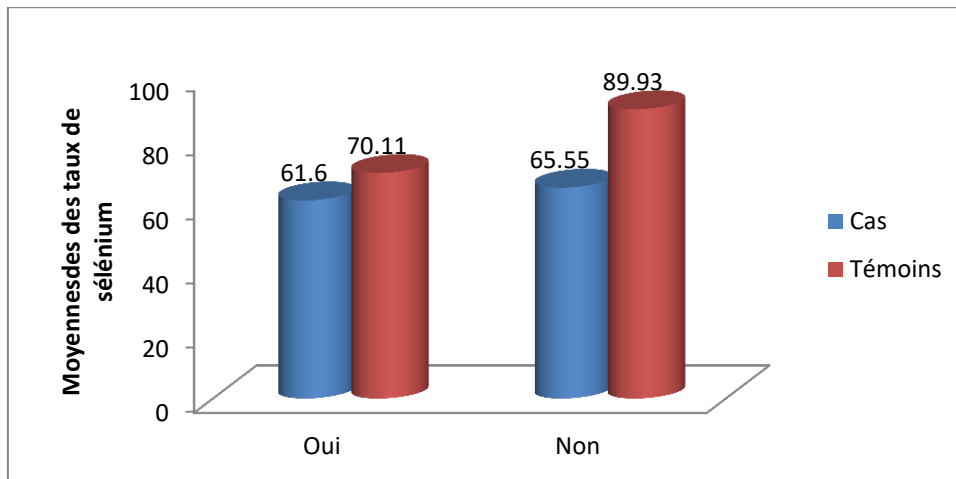
### a. Cas d'HT



**Figure 78 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les femmes atteintes d'HT et leurs témoins en fonction de la survenu de la ménopause

On note que la moyenne des taux de sélénium chez les femmes ménopausées atteintes d'HT (82.25  $\mu\text{g/L}$ ) est supérieur par rapport aux témoins ménopausées (74.72  $\mu\text{g/L}$ ). Par contre elle est diminuée chez les femmes non ménopausées (62.09  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport à leurs témoins non ménopausées (80.41  $\mu\text{g/L}$ ). Les concentrations sont augmentées chez les femmes malades ménopausées par rapport aux femmes malades non ménopausées.

### b. Cas de GD

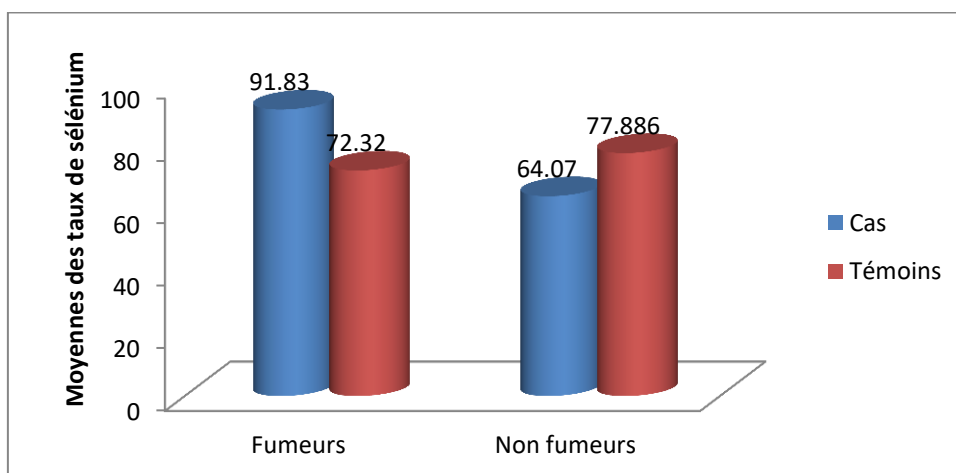


**Figure 79 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les femmes atteintes de GD et leurs témoins en fonction de la survenu de la ménopause.

Les moyennes des taux de sélénium chez les femmes ménopausées (61.6  $\mu\text{g/L}$ ) et non ménopausées (65.55  $\mu\text{g/L}$ ) atteintes de HT sont inférieure par rapport à leurs témoins respectivement.

## III. 1. 6. 8. Sélénium et le statut Tabagique

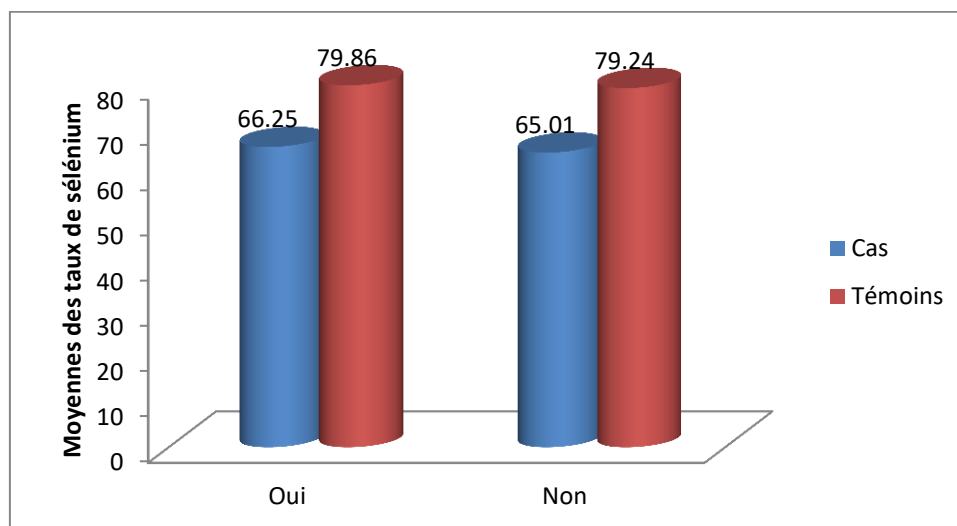
### a. Cas d'HT



**Figure 80 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction du statut tabagique.

La moyenne des taux de sélénium chez les hommes fumeurs atteints de HT ( $91.83 \mu\text{g/L}$ ) est élevée par rapport aux témoins fumeurs ( $72.32 \mu\text{g/L}$ ) et elle est plus faible chez les cas non fumeurs ( $64.07 \mu\text{g/L}$ ) par rapport aux témoins non fumeurs ( $77.89 \mu\text{g/L}$ ).

### b. Cas de GD

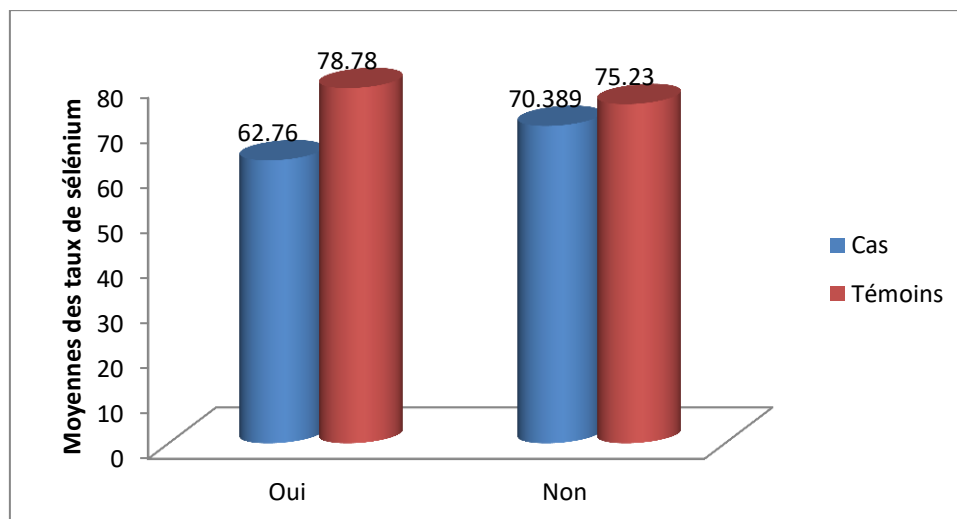


**Figure 49:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction du statut tabagique.

On note que les moyennes des taux de sélénium chez les cas fumeurs et non fumeurs atteints de GD sont inférieurs par rapport à leurs témoins respectivement. Ces moyennes sont presque équitables chez les cas fumeurs ( $66.25 \mu\text{g/L}$ ) et les cas non fumeurs ( $65.01 \mu\text{g/L}$ ).

### III. 1. 6. 9. Sélénium et le stress

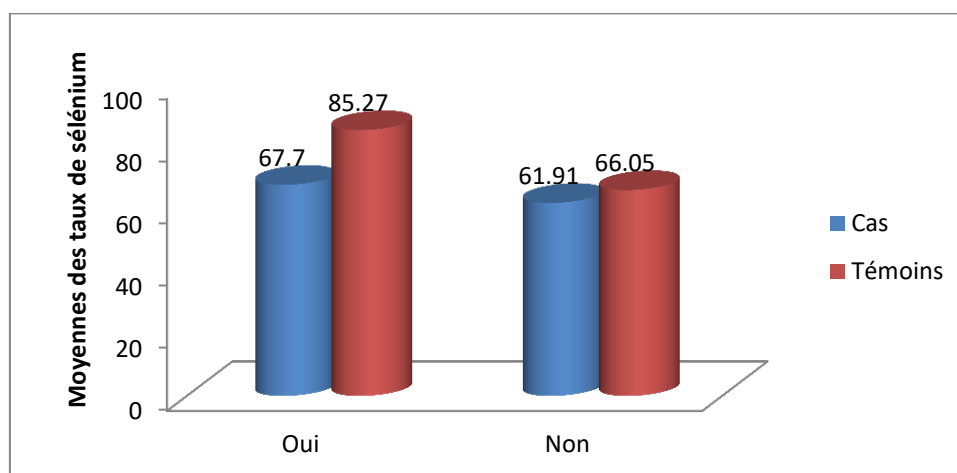
#### a. Cas d' HT



**Figure 82:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction du stress.

On note que les moyennes des taux de sélénium chez les cas stressés et non stressés sont inférieures par rapport à leurs témoins respectivement, et elles sont plus faibles chez les cas stressés (62.76  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport aux cas non stressés (70.39  $\mu\text{g/L}$ ).

#### b. Cas de GD

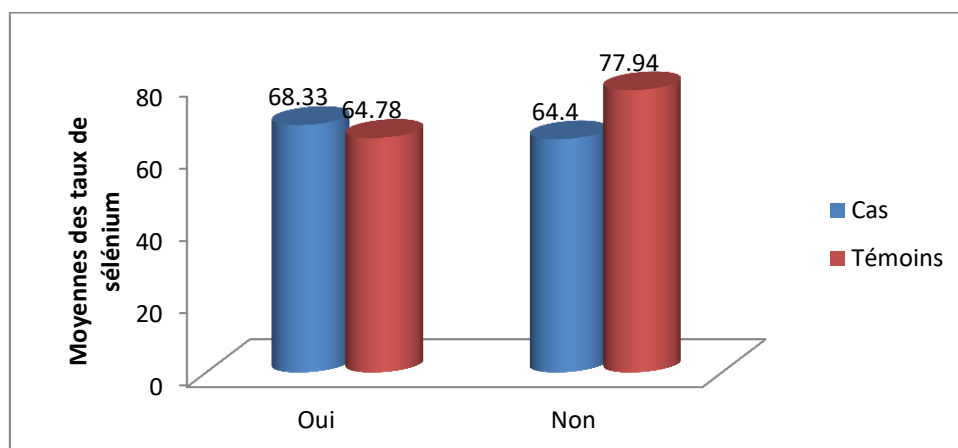


**Figure 83:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction du stress.

On note que les moyennes des taux de sélénium chez les cas stressés et non stressés sont inférieures par rapport à leurs témoins respectivement, et elles sont presque équitables chez les cas stressés (67.7  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport aux cas non stressés (61.91  $\mu\text{g/L}$ ).

### III. 1. 6. 9. Sélénium et la prise de vitamines

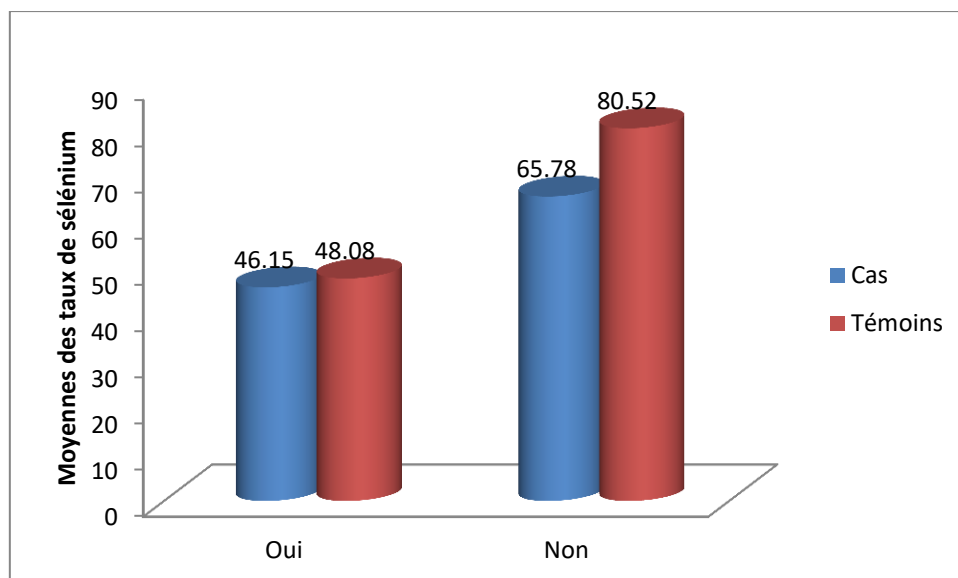
#### a. Cas d' HT



**Figure 84:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de prise de vitamines.

On note que la moyenne des taux de sélénium chez les cas d'HT qui prennent des vitamines (68.33 µg/L) est légèrement augmentée par rapport aux témoins (64.78 µg/L). Elle est diminuée chez les cas d' HT qui ne prennent pas des vitamines (64.4 µg/L) à celui des témoins (77.94 µg/L).

#### b. Cas de GD



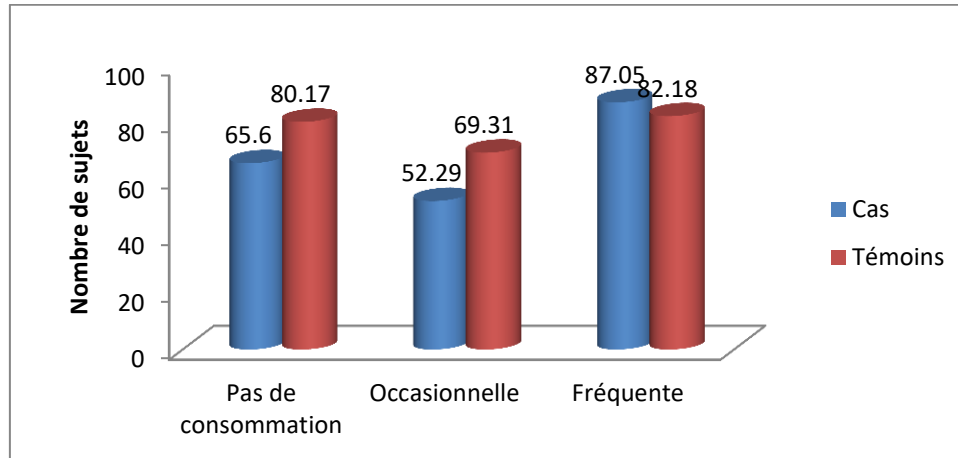
**Figure 85:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de prise de vitamines.

Les moyennes des taux de sélénium sont presque équitables chez les cas de GD qui prennent des vitamines et leurs témoins, alors elles sont plus faibles chez les cas qui ne prennent pas de vitamines (65.78  $\mu\text{g/L}$ ) par rapport à leurs témoins (80.52  $\mu\text{g/L}$ ).

### III. 1. 6. 10. Sélénium et alimentation

#### III. 1. 6. 10. 1. Fruits de mer

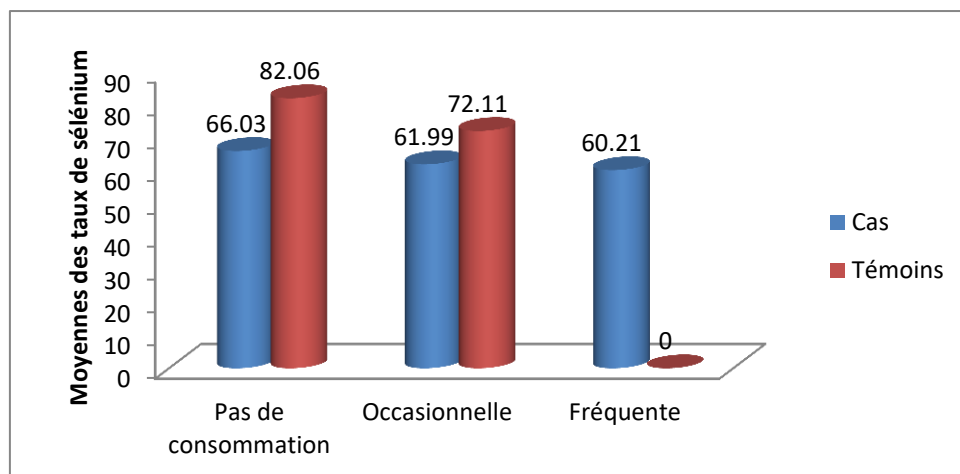
##### a. Cas d' HT



**Figure 86** : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des fruits de mer.

On note une augmentation des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT par l'augmentation de fréquence de consommation des fruits de mer, elles sont de 65.6  $\mu\text{g/L}$  chez les cas qui ne consomment pas les fruits de mer et de 87.05  $\mu\text{g/L}$  chez les cas qui les consomment fréquemment.

##### b. Cas de GD



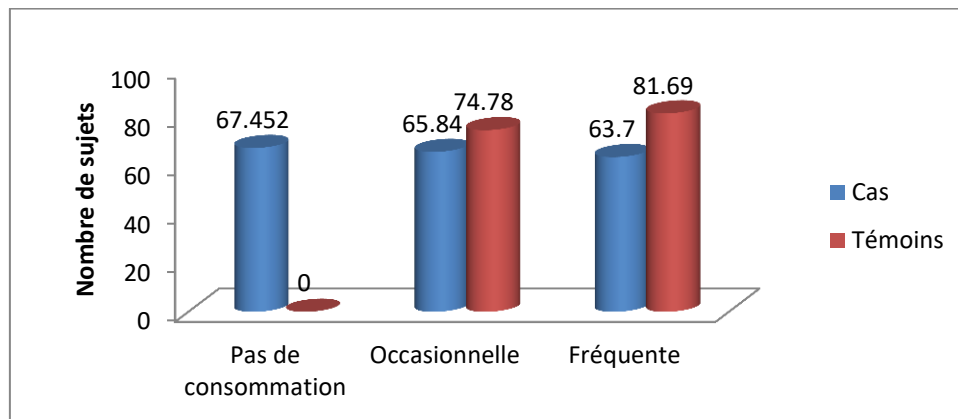
**Figure 50** : Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des fruits de mer.



Les moyennes des taux de sélénium sont presque équitables pour toutes les fréquences de consommation des fruits de mer chez les cas de GD. Ces moyennes sont plus faibles par rapport aux témoins quand il s'agit de pas de consommation et une consommation occasionnelle à l'exception de la consommation fréquente des fruits de mer.

### III. 1. 6. 10. 2. Viande

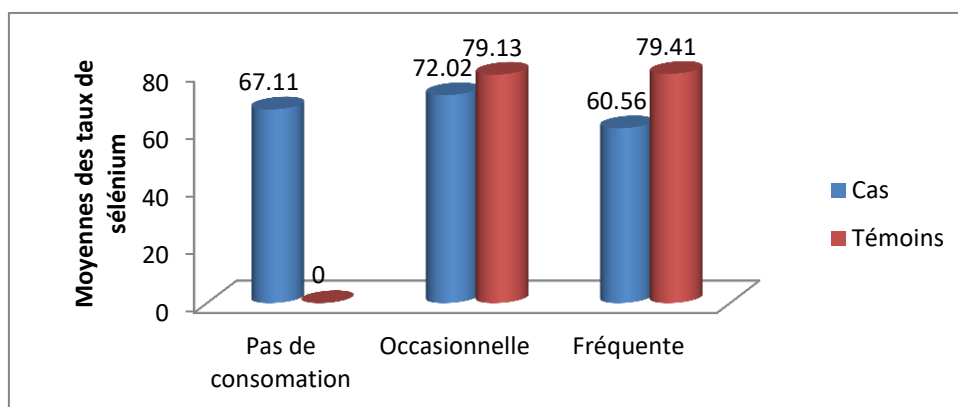
#### a. Cas d'HT



**Figure 88 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation de viande.

Les moyennes des taux de sélénium sont presque les même quelque que soit la fréquence de consommation des viandes chez les cas d'HT. Alors elles augmentent par l'augmentation de la fréquence de consommation des viandes pour les témoins, elle est de 74.78  $\mu\text{g/L}$  en cas d'une consommation occasionnelle et de 81.69  $\mu\text{g/L}$  quand il s'agit d'une consommation fréquente des viandes.

#### b. Cas de GD

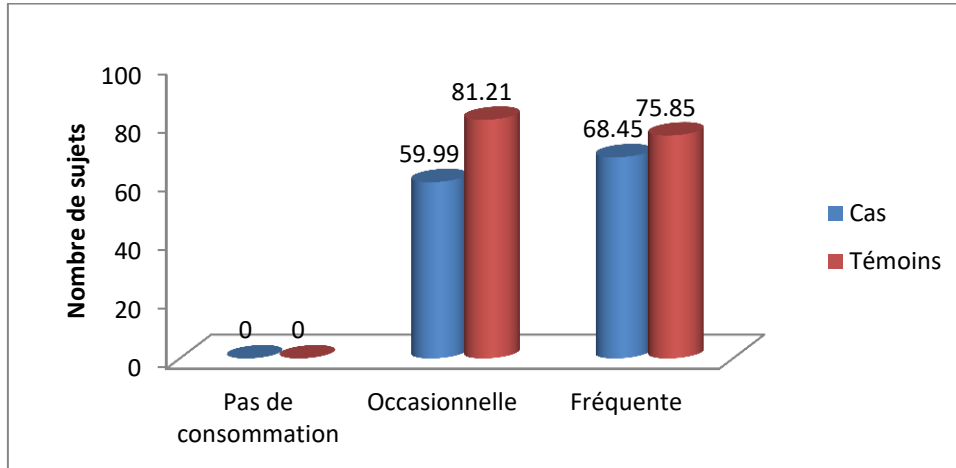


**Figure 89:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation de viande.

Les moyennes des taux de sélénium sont presque équitables chez les cas de GD pour toutes les fréquences de consommations tandis qu'elles sont nulles chez les témoins qui ne consomment pas les viandes et elles sont toujours plus élevées par rapport aux cas pour la consommation occasionnelle et fréquente des viandes.

### III. 1. 6. 10. 3. Œufs

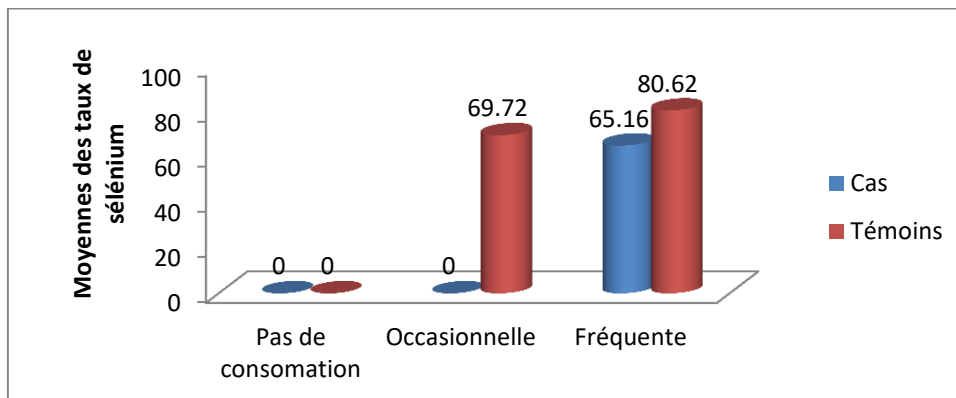
#### a. Cas d'HT



**Figure 90:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des œufs.

Les moyennes des taux de sélénium sont plus faibles chez les cas par rapport à leurs témoins. Elles sont de l'ordre de  $68.45\mu\text{g/L}$  chez les cas consommateurs fréquents d'œufs.

#### b. Cas de GD

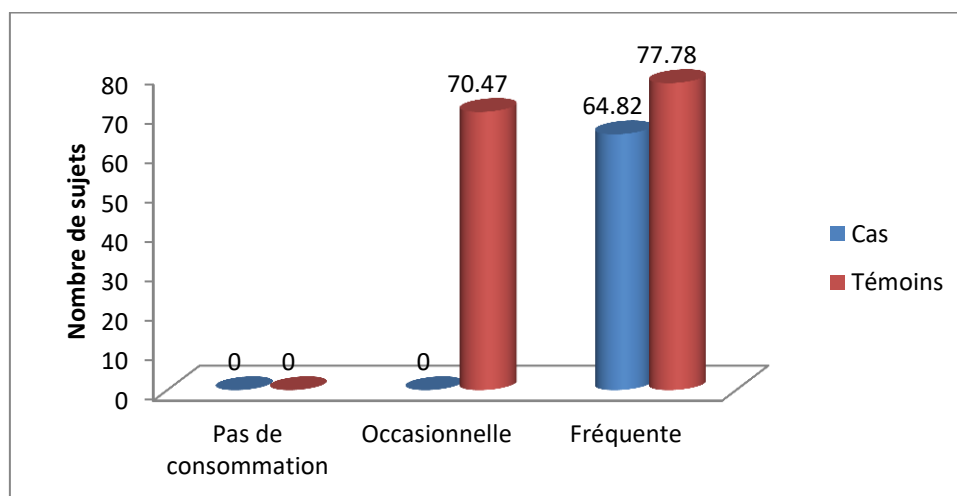


**Figure 51:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des œufs.

Les moyennes des taux de sélénium sont plus faibles chez les cas par rapport à leurs témoins.

### III. 1. 6. 10. 4. Céréales

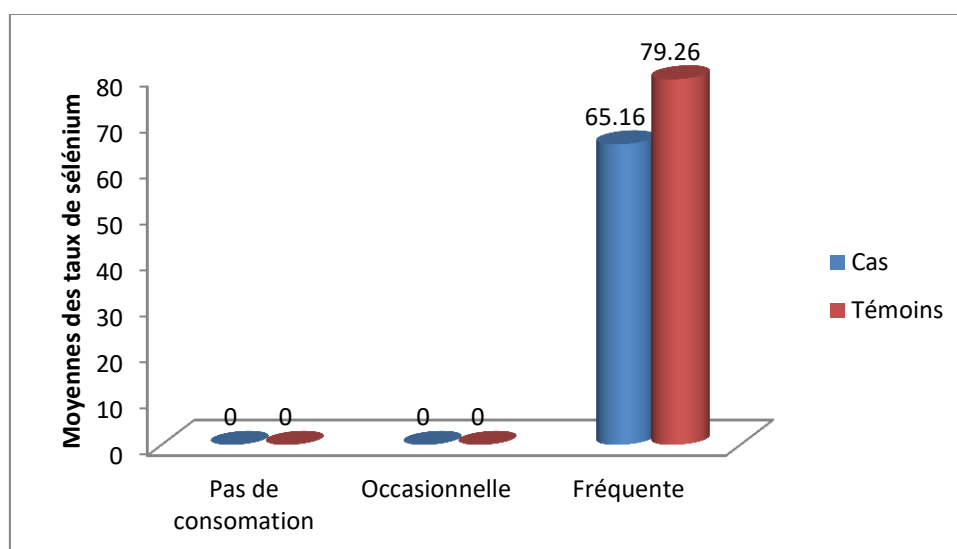
#### a. Cas d'HT



**Figure 92:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des céréales.

Les moyennes des taux de sélénium sont plus faibles chez les cas par rapport à leurs témoins pour la consommation fréquente.

#### b. Cas de GD



**Figure 93 :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de la fréquence de consommation des céréales.

Toute la population consomme fréquemment les céréales. Les moyennes des taux de sélénium sont plus faibles chez les cas par rapport à leurs témoins.

### III. 1. 6. 10. 5. Les autres aliments riches en sélénium

#### a. Cas d'HT

Le taux de sélénium varie entre 31.91 et 69.1 $\mu\text{g/L}$  pour la consommation des légumes, poulet, poissons, les noix, le lait et les produits laitiers chez les cas d'HT.

**Tableau XXII:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. N=37

Moyennes des taux de sélénium ( $\mu\text{g/L}$ )			
Fréquence de consommation	Pas de consommation ( $\mu\text{g/L}$ )	Occasionnelle	Fréquente
Légumes	-	-	64,82
Poulet	67,35	67,425	64,59
Lait	-	31,91	65,74
Poissons	69,1	64,03	63,47
Noix	65,31	64,22	65,25

#### b. Témoins d'HT

Le taux de sélénium varie entre 71.22 et 115.68 $\mu\text{g/L}$  pour la consommation des légumes, poulet, poissons, les noix, le lait et les produits laitiers chez les témoins d'HT.

**Tableau XXIII:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les témoins d'HT en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. N=37

Moyennes des taux de sélénium ( $\mu\text{g/L}$ )			
Fréquence de consommation	Pas de consommation	Occasionnelle	Fréquente
Légumes	-	-	77,58
Poulet	-	95,47	76,56
Lait	-	115,68	74,22
Poisson	-	73,75	83,21
Noix	74,22	80,28	71,22

### c. Cas de GD

Le taux de sélénium varie entre 63.57 et 90.15 µg/L pour la consommation des légumes, poulet, poissons, les noix, le lait et les produits laitiers chez les cas de GD

**Tableau XXIV:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. N=32

Moyennes des taux de sélénium (µg/L)			
	Pas de consommation	Occasionnelle	Fréquente
Noix	65,17	65,68	67,7
Poissons	67,76	63,57	67,69
Légumes	71,62	-	64,96
Lait/ Produits laitiers	-	-	65,16
Poulet	-	90,15	64,35

### d. Témoins de GD

Le taux de sélénium varie entre 62.48 et 119.25 µg/L pour la consommation des légumes, poulet, poissons, les noix, le lait et les produits laitiers chez les témoins de GD

**Tableau XXV:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les témoins de GD en fonction de la fréquence de consommation des aliments riches en sélénium. N=32

Moyennes des taux de sélénium (µg/L)			
	Pas de consommation	Occasionnelle	Fréquente
Noix	71,92	81,5	77,33
Poissons	92,04	73,17	86,27
Légumes	119,25	-	77,97
Lait/ Produits laitiers	49,48	62,48	80,81
Poulet	-	62,48	79,8

## III. 1. 6.11. Sélénium et situation matrimoniale

### a. Thyroïdite de Hashimoto

Le taux de sélénium varie entre 55.71 et 78.12 µg/L chez les femmes célibataires, mariés et divorcés atteints d'HT et leurs témoins

**Tableau XXVI:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d'HT de et leurs témoins de en fonction de la situation matrimoniale. N= 37

Situation matrimoniale	Moyennes des taux de Sélénium ( $\mu\text{g/L}$ )	
	Cas	Témoins
Célibataire	55,71	76,702
Marié	69,7	78,12
Divorcé	57,05	73,84

### b. Maladie de Basedow

Le taux de sélénium varie entre 56.64 et 89.03 $\mu\text{g/L}$  chez les femmes célibataires et mariés atteintes de GD et leurs témoins

**Tableau XXVII:** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas GD de et leurs témoins de en fonction de la situation matrimoniale. N=32

Situation matrimoniale	Moyennes des taux de sélénium ( $\mu\text{g/L}$ )	
	Mariés	Célibataires
Cas	71,79	56,64
Témoins	75,92	89,03

## III. 1. 6. 12. Sélénium et nombre de grossesses

### a. Thyroïdite de Hashimoto

Le taux de sélénium varie entre 54.69 et 88.72  $\mu\text{g/L}$  chez les cas femmes de HT et leurs témoins de en fonction de nombre de grossesses.

**Tableau XXVIII:**Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes de HT et leurs témoins de en fonction de nombre de grossesses.

Nombre de grossesses	Moyennes des taux de Sélénium ( $\mu\text{g/L}$ )	
	Cas	Témoins
Aucune	58,45	78,93
Une	88,72	78,04
Deux	54,69	73,34
Trois	60,8	82,60
Quatre	73,32	87,25
Cinq	65,50	64
Six	-	86,27
Sept	-	75,66

### b. Maladie de Basedow

Le taux de sélénium varie entre 55.98 et 102.38  $\mu\text{g/L}$  chez les cas femmes de GD et leurs témoins en fonction de nombre de grossesses.

**Tableau XXIX:**Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes de GD et leurs témoins en fonction de nombre de grossesses.

Nombre de grossesses	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Cas ( $\mu\text{g/L}$ )	55,98	87,5	56,29	65,6	83,06	76,35	-	73,21	78,52
Témoins ( $\mu\text{g/L}$ )	86,2	-	-	70,13	89,14	62,48	-	102,38	77,39

## III. 1. 6. 13. Sélénium et nombre d'enfants

### a. Thyroïdite de Hashimoto

Le taux de sélénium varie entre 54.69 et 98.60  $\mu\text{g/L}$  chez les cas femmes d'HT et leurs témoins en fonction de nombre d'enfants.

**Tableau XXX :** Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes d'HT et leurs témoins de en fonction de nombre d'enfants.

Nombre d'enfants	Moyennes des taux de Sélénium ( $\mu\text{g/L}$ )	
	Cas	Témoins
Aucun	58,45	78,93
Un	78,99	78,04
Deux	54,69	98,60
Trois	59,18	72,43
Quatre	81,22	77
Cinq	65,5	86,27

### b. Maladie de Basedow

Le taux de sélénium varie entre 34.29 et 98.45 µg/L chez les cas femmes de GD et leurs témoins en fonction de nombre de grossesses

**Tableau XXXI:**Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas femmes de GD et leurs témoins en fonction de nombre de grossesses. N=16

Nombre d'enfants	0	1	2	3	4	5	6	7
<b>Cas (µg/L)</b>	55,98	89,09	56,29	63,75	73,2	78,52	79,5	-
<b>Témoins (µg/L)</b>	85,2	-	34,29	74,63	98,45	-	66,48	88,31

## III. 1. 6. 14. Sélénium et niveaux socioéconomique

### a. Thyroïdite de Hashimoto

Le taux de sélénium varie entre 38.95 et 82.49 µg/L chez les cas d' HT et leurs témoins en fonction de leurs niveaux socioéconomique

**Tableau XXXII:**Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas d' HT et leurs témoins en fonction de leurs niveaux socioéconomique. N=37

Profession	Moyennes des taux de Sélénium (µg/L)	
	Cas	Témoins
<b>Chômeurs</b>	69,57	79,02
<b>Femme au foyer</b>	67,05	82,49
<b>Retraité</b>	45,12	38,95
<b>Etudiant</b>	54,02	80,26
<b>Travailleur</b>	70,67	67,911

### b. Maladie de Basedow

Le taux de sélénium varie entre 54.46 et 97.05µg/L chez les cas de GD et leurs témoins en fonction de leurs niveaux socioéconomique

**Tableau XXXIII:**Répartition des moyennes des taux de sélénium chez les cas de GD et leurs témoins de en fonction de leurs niveaux socioéconomique. N=32

Profession	Moyennes des taux de Sélénium (µg/L)	
	Cas	Témoins
<b>Chômeurs</b>	54.46	76.57
<b>Femme au foyer</b>	68.7	77.61
<b>Retraité</b>	72.72	88.31
<b>Etudiant</b>	65.54	97.67
<b>Travailleur</b>	64.05	70.05



### III. 1. 7. Résultats des tests statistiques

**Tableau XXXIV:** Résultats des tests statistiques pour le Se et les différents paramètres étudiés.

Paramètres	Hashimoto [Se] µg/L	Basedow [Se] µg/L	Interprétations
<b>Corrélations</b>			
Se/Age (C/T)	P=0.46	p=0.40	Pas de corrélation
Se/IMC (C/T)	P=0.90	P=0.16	Pas de corrélation
Se/TSH (cas)	P=0.97	P=0.66	Pas de corrélation
Se/TRAB (cas)	-	P=0.38	Pas de corrélation
Se/TPO (cas)	P=0.37	-	Pas de corrélation
Se/ACT (cas)	P=0.44	-	Pas de corrélation
Se/FT <sub>4</sub> (cas)	P=0.20	-	Pas de corrélation
<b>Test de comparaison entre des moyennes (test de Student)</b>			
Se/Tranche d'âge (C/T)			
[Se] <sub>jeunes adultes</sub>	69,90	91,16	Pas de différence significative pour HT Il y a une différence significative pour GD
[Se] <sub>adultes</sub>	71,55	66,63	
[Se] <sub>sujets âgés</sub>	72,04	69,82	
	P=0.97	P=0.003	
Se/Sexe (C/T)			
[Se] <sub>H</sub>	66,67	67,42	Pas de différence significative
[Se] <sub>F</sub>	71,75	73,71	
	P=0.56	P=0.43	
Se/Cliniques (cas)			
[Se] <sub>E<sub>thyroïdie</sub></sub>	63,25	-	Pas de différence significative
[Se] <sub>H<sub>ypothyroïdie</sub>frustré</sub>	68,08		
	P=0.50		
Se/ATCD (C/T)			
[Se] <sub>avec</sub>	70,44	70,37	Pas de différence significative
[Se] <sub>sans</sub>	71,96	85	
	P=0.77	P=0.54	
Se/Stress (C/T)			
[Se] <sub>stressés</sub>	70,24	63,63	Pas de différence significative pour HT Il y a une différence significative pour GD
[Se] <sub>non stressés</sub>	73,21	77,36	
	P=0.60	P=0.021	
Se/Prise de vit (C/T)			
[Se] <sub>Sous vit</sub>	67,62	43,12	Pas de différence significative
[Se] <sub>sans vit</sub>	71,46	73,15	
	P=0.72	P=0.071	
Se/Tabac (C/T)			
[Se] <sub>fumeurs</sub>	78,82	72,49	Pas de différence significative
[Se] <sub>Non fumeurs</sub>	70,88	68,97	
	P=0.56	P=0.74	
Se/Ménopause (C <sub>F</sub> /T <sub>F</sub> )			

[Se] ménopausées	78,90	73,95	Pas de différence significative
[Se] non ménopausées	70,624	69,82	
	P=0.33	P=0.21	
<b>Se/Contraception (C<sub>F</sub>/T<sub>F</sub>)</b>			
[Se] sous contraception	67,78	76,12	Pas de différence significative
[Se] sans contraception	73,13	67	
	P=0.42	P=0.66	
<b>Test ANOVA à un facteur</b>			
<b>Se/Viande (cas)</b>			
[Se] Pas de consommation	67,45	67,11	Pas de différence significative
[Se] Occasionnelle	70,88	76,88	
[Se] Fréquente	72,24	68,82	
	P=0.90	P=0.36	
<b>Se/Fruit de mer (cas)</b>			
[Se] Pas de consommation	72,89	73,46	Pas de différence significative
[Se] Occasionnelle	61,87	68,99	
[Se] Fréquente	85,84	60,21	
	P=0.10	P=0.64	
<b>Se/Œufs (cas)</b>			
[Se] Occasionnelle	69,18	58,39	Pas de différence significative
[Se] Fréquente	72,30	72,63	
	P=0.58	P=0.40	
<b>Se/céréales (cas)</b>			
[Se] Pas de consommation	-	54,29	Pas de différence significative
[Se] Occasionnelle	69,72	66,48	
[Se] Fréquente	71,25	72,59	
	P=0.92	P=0.72	

Tableau XXXV: Analyse d'une association (Odds-ratio).

	Cas (n=69)	Témoins (n=96)
<b>Carencés</b> [Se]<60µg/L	29	17
<b>Non carencés</b> [Se]≥60µg/L	40	52

$$OR = \frac{29/40}{17/52}$$

$$OR = 2.22$$

$$OR > 1$$

Il signifie que la cote de la maladie est 2.22 fois plus élevée chez les carencés que chez les non-carencés et une carence en sélénium est un facteur de risque.

## **IV. Discussion**

Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet. La principale contrainte rencontrée était la petite taille de notre échantillon vu la courte durée de l'étude d'une part et les critères d'inclusion d'autre part ; notamment le fait d'inclure parmi les cas que les patients nouvellement diagnostiqués et ne recevant aucun traitement médicale, ont contribué au nombre restreint des sujets recrutés.

La prise de contraception hormonale avait été considérée comme un critère de non inclusion au départ, cependant la prédominance du sexe féminin dans notre échantillon nous a obligé d'inclure les femmes sous contraception hormonale.

Certains facteurs subjectifs notamment la fréquence de consommation de certains aliments considérés riches en sélénium (noix, poissons, poulets, lait et produits laitiers) n'ont pas été explorés dans cette partie par manque des études épidémiologiques.

Notre étude est faite sur un échantillon de 138 sujets dont 37 patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto et 32 patients atteints de la maladie de Basedow appariés à deux groupes témoins de même effectif. Le sexe ratio de notre population est de 0.17 avec un moyen d'âge de  $36,46 \pm 12,35$  et un moyen d'IMC de  $26,07 \pm 5,10$ .

Notre population présente un taux moyen de sélénium plasmatique de  $70,61 \pm 21,60 \mu\text{g/L}$ . Les taux observés chez les deux populations étudiées sont supérieurs au seuil de carence franche, estimée à  $45 \mu\text{g/L}$  <sup>[228]</sup>.

Chez les cas d'HT nouvellement diagnostiqués le taux moyen de sélénium plasmatique était de  $64,82 \pm 20,42 \mu\text{g/L}$ . Une différence significative a été trouvée ( $p=0,016$ ) entre le taux moyen de Se des cas par rapport à celui des témoins ( $77,58 \pm 24 \mu\text{g/L}$ ).

Cette différence significative a été prouvée dans plusieurs études, la première réalisée au Danemark par Inge Bülow Pedersen (tableau XXXVI) dont le taux moyen de sélénium chez les cas était de  $98,4 \mu\text{g/l}$  ( $p=0,004$ ) <sup>[229]</sup>. La deuxième faite en Turquie par Muhammed Erdal <sup>[230]</sup> en 2008 ( $p=0,02$ ) dont les taux moyen de sélénium des cas et des témoins sont respectivement de  $67,7 \pm 10,4 \mu\text{g/L}$  et  $83,7 \pm 17,3$  (43 cas / 49 témoins).

Concernant les cas de Basedow, le taux moyen de sélénium est de  $65,16 \pm 17,67 \mu\text{g/L}$ . Une différence significative a été notée ( $p=0,014$ ) entre les deux groupes cas et témoins ( $74,68 \pm 21,20 \mu\text{g/L}$ ).

Ce résultat est comparable avec l'étude réalisée par Bülow Pedersen <sup>[229]</sup>, dans laquelle les taux moyen de sélénium pour les cas et les témoins sont respectivement  $89,9 \mu\text{g/L}$  et  $98,8 \mu\text{g/L}$  ( $p < 0,001$ ).

**Tableau XXXVII.** Tableau comparatif entre notre étude et l'étude de Bülow Pedersen.

Caractéristiques de la population	Notre étude (2017)		Etude de Bülow Pedersen (2013) <sup>[229]</sup>	
	HT : n=37	GD : n=32	HT : n=188	GD : n=97
<b>Paramètres étudiés :</b>				
<b>Taux moyens de sélénium Cas/Témoins</b>	64.82 ± 20.42 µg/L (cas)	65.16 ± 17.67 µg/L (cas) VS 74,68 ± 21.20 µg/L (témoins)	98.4 µg/l (cas) p=0.004	89.9 µg/L (cas) VS 98.8 µg/L (témoins)
<b>P</b>	p= 0.016	p= 0.014		p< 0.001
<b>Corrélations</b>				
<b>Se/TPO (p)</b>	p=0,378	-	p= 0.27	-
<b>Se/TSH (p)</b>	p=0,973	p= 0.66	-	NS
<b>Se/T3 ou T4(p)</b>	p=0,209	-	-	NS

Toujours à titre comparatif, une étude faite en Pologne par M. Kucherrzewski <sup>[231]</sup> en 2002, a trouvé une différence significative entre les deux groupes cas et témoins (p<0.01).

En Allemagne en 2016, le taux moyen de sélénium chez les cas de Basedow était de 70.0 ± 23.8 µg/l selon l'étude de Nora Dehina avec une différence significative entre les cas et les témoins <sup>[232]</sup>.

Dans la lumière de ces résultats, nous pouvons dire qu'un taux faible de sélénium augmente le risque de développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune.

Selon les tests statistiques aucune corrélation n'a été établie entre les taux de sélénium et les taux d'autoanticorps anti-thyroperoxydase chez les cas d'HT (p=0,378), ce qui rejoint l'étude de Bülow Pedersen (p= 0.27) <sup>[229]</sup>.

Nous n'avons pas trouvé une corrélation entre les taux de sélénium et les taux d'anticorps anti-récepteur de TSH chez les cas de Basedow (p=0.38) contrairement à l'étude de Nora Dehina <sup>[233]</sup> où une corrélation négative significative a été trouvée (p= 0.024). Cette différence de résultat peut être due à la taille réduite de notre échantillon (32 cas contre 84 cas).

Il n'y avait aucune corrélation entre les taux de sélénium et les taux d'anticorps anti-thyroglobuline chez les cas d'HT dans notre étude (p=0,440), malheureusement, nous n'avons pas trouvé d'études dans ce sens pour pouvoir comparer ce résultat.

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les taux de sélénium et les taux de TSH chez les cas d'HT et de Basedow (p=0,973 pour HT et p= 0.66 pour GD), ainsi qu'entre les taux de sélénium et les taux de T4 chez les cas d'HT (p=0,209) chose qui a été démontrée par l'étude

de Bülow Pedersen <sup>[229]</sup> où , il n'y avait aucune association entre la concentration en sélénium et la fonction thyroïdienne reflétée par TSH, T3 ou T4 chez les cas d'HT et de Basedow.

Le sélénium potentialise la synthèse des hormones thyroïdiennes et optimise la fonction de la glande thyroïde <sup>[233] [234]</sup>. Bien que les mécanismes par lesquels le sélénium confère un effet sur la réduction du phénomène auto- immun thyroïdien n'est pas connu, des études récentes ont montré que les sujets recevant une supplémentation en sélénium avaient une réduction des titres d'Ac anti-TPO <sup>[235] [236] [237]</sup>. Ces données sont en faveur d'une association entre les taux de sélénium et les paramètres hormonaux et immunologiques thyroïdiens étudiés, alors qu'en n'engageant que 37 cas d'HT et 32 cas de GD dans notre étude nous n'avons pas pu démontrer cette association.

Le taux de sélénium chez les cas d'HT présentant une euthyroïdie biologique est de  $63.26 \pm 21.1 \mu\text{g/L}$  tandis qu'il est de  $68.08 \pm 19 \mu\text{g/L}$  pour ceux avec une hypothyroïdie frustrée. Néanmoins cette différence n'est pas significative ( $p=0.509$ ) contrairement à l'étude de Bülow Pedersen <sup>[229]</sup> faite sur 188 cas d'HT dont 96 patients présentant une hypothyroïdie contre 92 patients euthyroïdiens où le taux de sélénium était significativement plus faible chez les hypothyroïdiens. Cette différence peut être due à la taille de notre échantillon (25 patients euthyroïdiens contre 12 patients en hypothyroïdie frustrée).

Concernant la corrélation entre le taux de sélénium et l'âge, aucune différence n'a été trouvée dans notre étude ( $p=0,27$ ) contrairement à une étude faite en Chine en 2013 par Yang Liu <sup>[238]</sup> où une association positive significative a été prouvée ( $p=0.006$ ).

Dans une étude faite en Pologne <sup>[239]</sup>, une corrélation a été trouvée entre le taux de Se et l'âge chez les sujets atteints HT et leurs témoins ( $p=0.003$ ).

Le test comparatif entre les taux de sélénium chez les trois tranches d'âge (jeunes adultes et les adultes et les sujets âgés) sont respectivement  $91.16 \pm 28.32 \mu\text{g/L}$ ,  $66.63 \pm 20.16 \mu\text{g/L}$  et  $69.82 \pm 16.21 \mu\text{g/L}$  pour les sujets atteints de GD et leurs témoins dans notre étude a montré une différence significative ( $p=0.003$ ). Le taux de Se le plus élevé était trouvé chez la tranche des jeunes adultes contrairement à l'étude de Bülow Pedersen <sup>[229]</sup> où le résultat a montré que le taux de sélénium était plus élevé chez les personnes âgées par rapport aux sujets jeunes ( $p<0.001$ ).

L'absorption du sélénium diminue avec l'âge <sup>[156]</sup>, elle est d'environ 70% chez l'adulte alors qu'elle serait de 50% chez l'enfant pour le sélénite. Ce qui a été démontré dans notre étude.

Les résultats obtenus démontrent que le taux moyen du Se chez les femmes ( $69,78 \pm 22,9 \mu\text{g/L}$ ) est inférieur à celui observé chez les hommes ( $75,09 \pm 23,12 \mu\text{g/L}$ ) mais la différence n'est pas significative ( $P=0.196$ ). Ce résultat est comparable à celui de l'étude de Yang Liu <sup>[238]</sup> ( $p=0.191$ ).

Aucune corrélation n'a été trouvée dans notre étude entre le taux de sélénium chez les cas d'HT et l'IMC ( $p=0,901$ ) ni entre le taux de sélénium chez les cas de Basedow et l'IMC ( $p=0.163$ ); les moyennes du taux de sélénium sont comparables chez les obèses et les non

obèses ( $p=0.944$ ) ce qui rejoint l'étude de Galan <sup>[240]</sup> réalisée en France ( $p>0.05$ ) et celle de Tascilar <sup>[241]</sup> faite en Turquie.

Les personnes qui souffrent d'obésité ont tendance à développer plus de carences micronutritionnelles que les personnes avec un IMC normal <sup>[242]</sup>. La taille réduite de notre échantillon pourrait être à l'origine de l'absence d'une telle corrélation.

Les taux de sélénium chez les fumeurs et non fumeurs pour notre population sont respectivement  $71.91\pm 16.5\mu\text{g/L}$  et  $71.65\pm 23.42\mu\text{g/L}$ , mais cette différence est statistiquement non significative ( $p=0.562$ ). Ce résultat reste subjectif vu qu'on avait juste neuf fumeurs sur un totale de 138 individus.

Un travail fait à Tlemcen sur un échantillon de 40 individus, en étudiant la relation entre le taux de sélénium et le tabagisme au niveau de la population, a trouvé un taux de Se de  $67,78\mu\text{g/L}$ , alors que chez la population témoin, ce taux est de  $74,50\mu\text{g/L}$ , toutefois, la différence n'est pas significative ( $P > 0,05$ ) <sup>[243]</sup>.

Par contre une autre étude, au Danemark a trouvé une différence significative entre le taux de Se chez les fumeurs et non fumeurs ( $p=0.016$ ) <sup>[229]</sup>.

Aux Etats-Unis, Une forte corrélation a été observée entre le statut sélénié et la concentration de la nicotine dans le plasma de la population étudiée <sup>[243]</sup>. La différence entre les fumeurs et les non-fumeurs en Pologne est significative ( $P < 0,05$ ) <sup>[244]</sup>.

Une corrélation négative et hautement significative a été observée entre les concentrations séléniées des fumeurs et le nombre de cigarettes fumées par jour. Le taux de sélénium diminue quand le nombre de cigarettes fumées augmente. Ceci montre clairement que le tabagisme est à l'origine du faible taux de Se chez les fumeurs. Il en était de même dans l'étude polonaise <sup>[244]</sup>.

Fumer est une source importante de stress oxydatif, un mécanisme aux effets potentiellement fâcheux pour notre santé. Pour comprendre le lien entre la fumée de cigarettes et le taux en micronutriments antioxydants, il faut savoir que notre système de défense est partiellement composé de micronutriments antioxydants dont le sélénium, qui sont rapidement détruits par la fumée <sup>[245]</sup>.

Concernant la prise des vitamines dans les deux groupes (sujets ayant pris de vitamines et sujets n'en ayant pas pris) dans notre population générale, le test statistique comparant les taux de sélénium n'a pas montré une différence significative ( $p=0.194$ ).

Les vitamines A, C et E augmentent l'absorption du sélénium <sup>[151]</sup>. La vitamine E réduit le degré de volatilisation du sélénium et favorise son absorption et sa rétention dans les tissus <sup>[152]</sup>. Ce qui a été prouvé dans l'étude faite au Danemark <sup>[229]</sup> ( $p < 0.001$ ).

Étant donné que le stress est un facteur déclenchant des maladies auto immunes thyroïdiennes spécialement la maladie de Basedow chez les sujets prédisposés <sup>[20]</sup> il avait été étudié dans la présente étude.

Les taux de sélénium chez les stressés et non stressés pour les cas d'HT et leur témoins est respectivement  $70.24 \pm 22.53$  et  $73.21 \pm 24.45$ . Néanmoins cette différence n'est pas significative ( $p=0.606$ ). Par contre la différence était significative pour les cas GD et leurs témoins ( $p=0.021$ ).

Les taux de sélénium chez les femmes sous ou sans contraception hormonale par rapport à leurs témoins sont respectivement  $67.93 \pm 17.2 \mu\text{g/L}$  et  $73.31 \pm 25.53 \mu\text{g/L}$ . Cette différence n'est pas significative ( $p=0.277$ ).

Une étude réalisée sur 391 sujets apparemment sains résidant dans le sud de l'Angleterre a révélé une diminution significative des taux de sélénium avec l'augmentation de l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool, ainsi que l'utilisation de contraceptifs oraux, un effet particulièrement négatif étant noté lorsque l'alcool et les habitudes de tabagisme ont été combinés chez les hommes de plus de 30 ans <sup>[246]</sup>.

La contraception orale diminue les taux de sélénium en réduisant son absorption <sup>[247]</sup>.

Les résultats comparatifs entre les taux de sélénium chez les femmes ménopausées et les femmes en âge de procréer ont montré une différence non significative ( $p=0.506$ ).

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude faite à Tlemcen réalisée sur un échantillon de 187 femmes qui avait montré un taux de sélénium plasmatique de  $69,88 \pm 19,30 \mu\text{g/L}$ , chez les femmes d'une moyenne d'âge de  $40,22 \pm 14,66$  ans <sup>[248]</sup>.

L'effet de la ménopause sur la distribution de graisse corporelle n'est pas clair, mais certaines études suggèrent qu'il est associé à une accumulation de graisse centrale et, en particulier, de graisse intra-abdominale qui est liée au syndrome métabolique. L'obésité et le syndrome métabolique augmentent les besoins en sélénium en réponse au stress oxydatif.

Vu le risque héréditaire des maladies auto-immunes thyroïdiennes, nous avons étudié l'influence des ATCD familiaux sur l'apparition des maladies HT et GD en comparant les taux de Se dans notre population. Les moyennes des taux de sélénium sont respectivement  $70.41 \pm 23.5 \mu\text{g/L}$  et  $72.89 \pm 22.67 \mu\text{g/L}$  chez les sujets avec ATCD familiaux de dysthyroïdie et les sujets sans ATCD familiaux. Aucune différence significative n'a été trouvée ( $p=0.529$ ) contrairement à l'étude réalisée en Chine par Qian Wu en 2015 ( $p=0.001$ ) <sup>[249]</sup>.

Les taux de sélénium ne diffèrent pas quelque soit la fréquence de consommation ni l'aliment consommé notamment les aliments riches en sélénium (les fruits de mer, la viande, les œufs et les céréales) ( $p>0.05$ ).

Les différents types de consommation définis dans notre étude (fréquente, occasionnelle et rare) sont basés sur des propos des interrogés qui ne précisaient pas la quantité consommée pour chaque aliment mais uniquement la fréquence de consommation par jour, par semaine, par mois ou plus d'un mois. Ce qui a rendu difficile l'interprétation et la comparaison avec d'autres études.

Par ailleurs, la concentration du sélénium ne reflète pas la consommation d'un seul aliment mais de la combinaison de plusieurs aliments voire même d'autres aliments non inclus dans notre étude ce qui peut expliquer l'absence de différence significative entre les taux de sélénium pour chaque aliment dans notre étude. Pour que les taux de sélénium soient comparables chez les sujets, ces derniers doivent avoir le même régime alimentaire à l'exception de l'aliment étudié.

L'étude faite par Qian Wu <sup>[249]</sup> a montré que les consommateurs de plus de 15 œufs / mois et plus de 1,5 kg de viande / mois avaient un taux de sélénium significativement plus élevé (P .001 et 0,01, respectivement) que les consommateurs d'une quantité plus faible.

Dans l'ensemble de la population d'une autre étude réalisée au Suède <sup>[250]</sup>, le taux de Se était significativement plus élevé chez les consommateurs fréquents de fruits de mer ( $p < 0.0001$ ).



CONCLUSION  
ET  
PERSPECTIVES

Le sélénium joue un rôle fondamental dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. La dualité de cet élément nous importe de bien connaître les seuils de carence étant donné que les apports peuvent être insuffisants et les personnes carencées en sélénium auront une probabilité accrue de développer plusieurs pathologies.

Les relations proposées entre le statut sélénié et les maladies auto-immunes thyroïdiennes et la controverse autour de l'intérêt des suppléments en sélénium, nous ont poussé à évaluer le statut de sélénium chez ces patients.

Les concentrations plasmatiques de sélénium ont été utilisées comme mesure du statut sélénié des participants, néanmoins ces concentrations ne reflètent pas directement les concentrations tissulaires et des taux normaux n'excluent pas les faibles concentrations de sélénium intra thyroïdien. De ce fait, il nous semble intéressant de mesurer ; pour les patients atteints d'une maladie auto-immune thyroïdienne, les biomarqueurs fonctionnels, comme la sélénoprotéine P et les glutathions peroxydases.

En plus une alimentation équilibrée, comprenant en majorité des aliments complets, des légumes, des fruits secs et du poisson riche en sélénium devrait être privilégiés chez ces patients.

Bien que notre échantillon ne soit pas assez important pour tirer des conclusions finales et que l'étude cas-témoins ne donne aucune information sur les mécanismes entre les taux plasmatiques de sélénium et les maladies auto-immunes de la thyroïde notre enquête ; qui est la première à Tlemcen ; ouvre l'éventail à d'autres recherches plus poussées au fil du temps.

REFERENCES  
BEBLIOGRAPHIQUES

1. Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of Heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(5):771-8.
2. Wallace K, Kelsey KT, Schned A, Morris JS, Andrew AS, Karagas MR. Selenium and risk of bladder cancer: a population-based case-control study. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2009 Jan; 2(1):70-73.
3. Yu, S. Y., Zhu, Y. J., Li, W. G., Huang, Q. S., Huang, C. Z., et al. (1991) A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. *Biol. Trace Elem. Res.* 29, 289–294.
4. Clark, L. C., Combs, G. F., Jr., Turnbull, B. W., Slate, E. H., et al. (1996) Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. *Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA* 276, 1957–1963.
5. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to seleno-proteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:775–806.
6. Effraimidis, G., and Wiersinga, W. M. (2014) Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur. J. Endocrinol./Eur. Feder. Endocr. Soc.*, 170, R241–R252.
7. Contempre, B., Dumont, J. E., Ngo, B., Thilly, C. H., Diplock, A. T., and Vanderpas, J. (1991) Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 213–215.
8. A Mayer .J Orgiazzi. Auto-immunité et thyroïde. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 10 002-G-10
9. Wichman, J., Winther, K. H., Bonnema, S. J., and Hegedus, L. (2016) Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid: Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 26, 1681–1692.
10. Claudio Marcocci, Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy, *n engl j med* 364;20 *nejm.org* may 19, 2011.
11. Kamina, Glande Thyroïde. *Précis d'Anatomie Clinique, Tome II, vol. 24* (Maloine, 2002), p.327-331.
12. Université de Brest, Glande Thyroïde, [en ligne], [s.d.], Disponible : [http://www.univbrest.fr/S\\_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web\\_anat/Tete\\_Cou/Thyroïde/Glande\\_thyroïde.htm](http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Tete_Cou/Thyroïde/Glande_thyroïde.htm) Consulté le 15 février 2017.
13. Guénard, *Physiologie Humaine, 2ème Edition* (Pradel, 1996) p. 430-433.
14. Juge-Aubry CE, Burger AG. Transport plasmatique et métabolismes des hormones thyroïdiennes. In : Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlien-ger JL, Wémeau JL, eds. *La Thyroïde. Seconde édition.* Paris : Elsevier, 2001 : 120-8.
15. Thyroïde normale et variantes. *Échographie de la thyroïde.* 2013 Elsevier Masson SAS.

16. Adrien Nedelec, *Physiologie de La Thyroïde* [en ligne] Disponible : [www.memobio.fr](http://www.memobio.fr). Consulté le 13 février 2017.
17. Campbell PN, Doniach D, Roitt IM, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid disease). *Lancet* 1956 ; 271 : 820-1.
18. Adam DD, Beavan DW. The presence of abnormal thy-roid stimulator in the blood of thyrotoxic patients. *Jour-nal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1962 ; 68 : 154-65.
19. Harris GW. Natural control of the pituitary gland. *Physiological Review* 1948 ; 28 : 139-79.
20. Prummel, M.F., Strieder, T. & Wiersinga, W.M. (2004) The envi-ronment and autoimmune thyroid diseases. *European Journal of Endocrinology* , 150 , 605 – 618.
21. Biondi B, Cooper DS. The cinical significance of sub-clinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2007 ; 29 (1) : 76-131.
22. Richard C, Weetman JP, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2002 ; 12 (11) : 977-88.
23. Mayer A et Orgiazzi J. Auto-immunité et thyroïde. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition*, 10-002-G-10, 2000, 13 p.
24. Vialettes B, Guillerand MA, Viens P, Stoppa AM, Baume D Sauvan R et al. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukine-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 31-38
25. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99-107
26. Tait KF, Gough SC. The genetics of autoimmune endocrine disease. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 1-11
27. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5385-5397
28. Ehemann CR, Garbe P, Tuttle RM. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroïdal irradia-tion. *Thyroid* 2003; 13: 453-464
29. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-2655
30. Duron F, Dubosclard E, Ballot E, Johanet C. Thyroïdites. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 10-008-A-40 (2004).
31. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atropic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1700-1705
32. Tomer Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune diseases: cross-reactive or pathogenic? *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 3-11
33. Rotondi M, Mazitti G, Biondi B et al, Long term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves'disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2000, 3, 321-324.

34. Fisfalen ME, Palmer EM, Van Seventer GA, Straus FH, Diaz M, Ober C et al. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3655-3663.
35. Robertson HEW. Lassitude, coldness and hair changes following pregnancy, and their response to treatment with thyroid extract. *Br Med J* 1948; 2: 2275-2276
36. Davies TF. Ord-Hashimoto's disease: renaming a common disorder-again. *Thyroid* 2003; 13: 317-318
37. Collège des Enseignants d'Endocrinologie. Hypothyroïdie. Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM). Date de création du document 2010-2011
38. Amino N, Tada H. Autoimmune thyroid disease/thyroiditis. DeGroot LJ ed. *Endocrinology Philadelphia: WB Saunders*, 1995; 726-741
39. A.M. Ecochard. *Endocrinologie de l'adolescent*. Springer-Verlag France, Paris, 2012.
40. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour décembre 2004
41. Journal des femmes santé. Maladie de Basedow [en ligne]. Disponible sur : <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/8466-maladie-de-basedow-symptomes-et-traitement>. Date de consultation le 10/03/2017.
42. Moro C. La maladie de Basedow en Côte d'Ivoire, réflexions et perspectives Thèse.Méd.Abidjan , 2002,n°3024,221 p.
43. Weetman AP. Grave's disease. *N Engl J Med*. 2000 ; 343 : 1236-48.
44. Cooper DS. H yperthyroidism. *Lancet*. 2003 ; 362 : 459-68.
45. Wemeau JL, Cardot-Bauters C, D'herbomez-Boidein M, Perimenis P, Cephise-Velayoum F. Hyperthyroïdie. In : EMC, Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier-Masson ; 2006.
46. Vague J, Angeletti S. la paralysie périodique thyrotoxique, sa place nosographique. *Ann Endocrinol*. 1982 ; 43 : 23-40.
47. Medsource informations médicales. Maladie de Basedow.Disponible sur : <http://www.medsorce.fr/maladie-de-basedow>. Date de consultation 10/03/2017.
48. Vigreux C.P.D (2009). Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto-immunes du chien et du chat : Intérêts en pathologie comparée - Mise au point bibliographique. Thèse de doctorat non publiée, Ecole Nationale Vétérinaire De Toulouse, Université Paul-Sabatier, Toulouse.
49. Eyquem A, Alouf J, Montagnier L (2000). In : *Traité de microbiologie clinique: deuxièmes mises à jour et compléments*, Piccin, Italie.
50. Page web: <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=32218>
51. Parham P, Masson P.L (2003). Maladie auto-immune. In : *Le système immunitaire* page 304, Traduction de l'anglaise, De Boeck, Italie.
52. Gorochov G et Papo T (2000) Thyroïdites et maladie de Basedow. In : *Immunologie* pp 222-226. Doin groupe Liaisons Sa.
53. Fudenberg H.H, Stites D.P, Caldwell J.L et Welles J.V (1986). In : *immunologie fondamentale et clinique*, Piccin.

54. Collège des Enseignants d'Endocrinologie. ITEM 246 : HYPERTHYROIDIE. Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour décembre 2004.
55. Mallard B (2010). Hyperthyroïdie In : Endocrinologie, principaux processus page 38-41, Estem.
56. Proust-Lemoine E, Vantighem Mc, Bauters C, Nocaudie M, Wémeau JL. Acropachye et dermopathie basedowiennes sévères : trois observations. Press Med. 2005 ; 34 : 367-70.
57. Guilloux L, Bienvenu J, Kaiserlian D, Nicolas J-f (2006). In : Allergie aux médicaments : Tests immuno-biologiques, John Libbey Eurotext.
58. Tramalloni J., Monpeyssen H. 2000. Echographie de la thyroïde. Traité de radiodiagnostic. Chap. VII. Elsevier Ed Paris CD Rom.
59. Messina G., Vicecinti N., Trinti B. 1997. Grave's disease: ultrasonographic, color doppler and histological aspects. *Recenti Prog Med* 88: 513-516.
60. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : 905-17.
61. Wémeau JL, Carnaille B, Marchandise X. Traitement des hyperthyroïdies. In : EMC Endocrinologie-Nutrition. Paris : Elsevier-Masson ; 2007.p. 10-003-A-40.
62. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radio-iodine- a prospective randomized study. *Thyroid Study Group J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 2986-93.
63. Gurnell M (2009). chapitre 2 In : Endocrinologie, Préface du Dr.Thierry Weitten page 98, De Boeck, Belgique.
64. Adel Achouba. Développement d'une méthode analytique pour la spéciation du sélénium dans le plasma des Inuits du Nunavik. Université LAVAL. 2015.
65. Loscalzo, J., Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med*, 2014. 370(18): p. 1756-60.
66. Rayman, M.P., Selenium and human health. *Lancet*, 2012. 379(9822): p. 1256-68.
67. CHAPPUIS P. les oligoéléments en médecine et biologie. Paris : Lavoisier Tec et Doc ; Cachan : Ed. Médicales internationales, 1991, p. 425-453.
68. GRAND LAROUSSE UNIVERSEL. Paris : Ed. Larousse, 1993, vol.13 p.9469-70.
69. THEROND P. Le sélénium. *Le biologiste*. 1986 ; 20(166) : 327-334.
70. Bonnard, B. Brondeau, M-T. Jargot , D. Pillière, O . Schneider, O. Serre, P. Fiche toxicologique 150 : sélénium et composés. Institut national de recherche et de sécurité. Mise à jour 2011.
71. Simonoff M., Simonoff G. (1991) Le sélénium et la vie, Éditions Masson, Paris. 242 p.
72. Bernard GAUDREAU, « SÉLÉNIUM », Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 20 janvier 2017. URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/selenium/>.
73. Wen, H. and J. Carignan, Reviews on atmospheric selenium: Emissions, speciation and fate. *Atmospheric Environment*, 2007. 41(34): p. 7151-65.
74. [ATSDR] Agency for toxic substances and disease registry. 2003. Toxicological profile for selenium [en ligne]. Atlanta (GA), États-Unis: U.S. Department of health and human services, public health services. 418 p. Accès : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf> [consulté le 2 juillet 2014].

75. Ébauche d'évaluation préalable. Sélénium et ses composés. Environnement Canada Santé Canada. Juillet 2015.
76. CENTRE, Détermination du D'EXPERTISE EN ANALYSE ENVIRONNEMENTALE DU QUÉBEC sélénium : méthode automatisée par spectrophotométrie d'absorption atomique – formation d'hydrures. MA. 203 – Se 1.0, Ministère de l'Environnement du Québec, 2003, 15 p.
77. Gore, F., J. Fawell and J. Bartram, Too much or too little? A review of the conundrum of selenium. *J Water Health*, 2010. 8(3): p. 405-16.
78. WHO, Guidelines for drinking-water quality. 2011, Geneva: World Health Organization. 564.
79. ROLLIN F. (2002). Mise en évidence des carences en oligo-éléments dans les exploitations bovines. In: Proceedings of the Veterinary Sciences Congress, 2002, SPCV, Oeiras, 10-12 Oct., pp 95-106.
80. C. Adam, S. Roussel-Debet. FICHE RADIONUCLÉIDE Sélénium 79 et environnement. IRSN.2005
81. Séby, F., Potin-Gautier M, Giffaut E, Donard OFX (1998). Assessing the speciation and the biogeochemical processes affecting the mobility of selenium from a geological repository of radioactive wastes to the biosphere." *\$ Q DO XV L V 26*, 193-198.
82. COMBS Jr. G. F. (2001). Selenium in global food systems *British Journal of Nutrition*, 85, 517-547.
83. Robert M., Juste C. (1999), Enjeux environnementaux et industriels – Dynamique des éléments traces dans l'écosystème sol. In : Spéciation des métaux dans le sol. *Les Cahiers du Club Crin.*, Paris, pp 15-37.
84. . Barceloux, D.G. and D. Barceloux, Selenium. *Clinical Toxicology*, 1999. 37(2): p.145-172.
85. Navarro-Alarcon M., Cabrera-Vique C. (2008), Selenium in food and human body. *A Review of the Total Environment.*, vol 400, pp 115-141.
86. Dumot E., Vanhaecke F and Corenelis R. (2006), Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.*, vol 385, n°7, pp 1304-1323.
87. Lyons G., Stangoulis J., Graham R. (2003), High-selenium wheat : Biofortification for better health. *Nutrition Research Review.*, vol 16, pp 45-60.
88. Laure ROUSSEAU. Sélénium et cancer de la prostate. 2007.
89. HSDB (2005) selenium and compounds. Hazardous Substances Data Bank. toxnet. [www.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSD](http://www.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSD).
90. M. BISSON – G. GAY & D. GUILLARD – F. GHILLEBAERT – K. TACK. SÉLÉNIUM ET SES COMPOSÉS. INERIS Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. 2011.
91. Hoet P. Sélénium et ses composés. *EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement* 2013;8(2):1-10 [Article 16-002-S-10].
92. Isabelle DUVOID. Le Sélénium, un élément essentiel parfois redoutable ou le rapport bénéfique/risque du sélénium. 1999.
93. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique – 2016. *CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9285.2016. page119.*



94. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD009671.
95. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD009671.
96. EH, Myung SK, Jeon YJ, Kim Y, Chang YJ, Ju W et al. Effects of selenium supplements on cancer prevention : meta-analysis of randomized control trials. *Nutr Cancer* 2011; 63(8):1185-1195.
97. Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP et al. Selenium for preventing cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD005195.
98. Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamine E supplementation on prostate cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 2014; 106(3):djt456.
99. US-EPA. National Primary Drinking Water Regulations. <http://water.epa.gov/drink/contaminants/index.cfm#1>.
100. Nagpal NK, Howell K. Water Quality Guidelines for Selenium. Septembre 2001. <http://www.env.gov.bc.ca/wat/wq/BCguidelines/selenium/index.html#TopOfPage>.
101. Nestle F, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
102. Hart D.J, Fairweather-Tait S.J, Broadley M.R, Dickinson S.J, Foot I, Knott P, McGrath S.P, Mowat H, Norman K, et al (2011) . Selenium concentration and speciation in biofortified four and Evaluation d'état inflammatoire et niveau de Se chez des patients atteints de LNH 40 bread: Retention of selenium during grain bio fortification, processing and production of Seen riched food .*Food Chemisiry* 126: 1771-1778.
103. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique – 2016. CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9285.2016. page119.
104. Ducros V, Favier AE. (2004) Métabolisme du sélénium. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, I O-359-B-10
105. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on Se-Methyl-L-Selenocysteine as a source of selenium added for nutritional purposes to food supplements following a request from the European Commission. *EFSA J* 2009;1067 :1–23.
106. Yamashita, Y., Yamashita, M. 2010. Identification of a novel selenium-containing compound, selenoneine, as the predominant chemical form of organic selenium in the blood of bluefin tuna. *J Biol Chem*. 285:18134-18138.
107. Niang N N. (2002), Etude des variations du selenium chez les enfants sénégalés exposés au plomb d'origine automobile, vivant en milieu urbain (DAKAR) et en milieu rural (KHOMBOLE). Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Cheikh Anta Diop Dakar. Senegal.

108. Burke K.E., Burford R.G., Combs J.G.F., French I.W. and Skeffington D.R. (1992a) - The effect of topical L-selenomethionine on minimal erythema dose of ultraviolet irradiation in humans. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 9, 2, 52-57.
109. Kalivas J. (1993) - Lack of serum selenium rise after overnight application of selenium sulfide. *Arch Dermatol*, 129, 646-648.
110. Davis, T.Z., Hall, J.O. 2011. Selenium. *In: Gupta, R.C. (éd.). Reproductive and Developmental Toxicology*. 1re éd. Californie : Elsevier Inc. p. 461-68.
111. Thiry, C., Ruttens, A., De Temmerman, L., Schneider, Y., Pussemier, L. 2012. Current knowledge in species-related bioavailability of selenium in food. *Food Chem*. 130(4):767-784.
112. Wolfram, S., Arduser, F., Scharrer, E. 1985. *In vivo* intestinal absorption of selenate and selenite by rats. *J Nutr*. 115:454-459.
113. Griffiths, N.M., Stewart, R.D. et Robinson, M.F. (1976). The metabolism of [<sup>75</sup>Se]selenomethionine in four women. *British Journal of Nutrition*, 35(3): 373-382.
114. Thomson, C.D. et Stewart, R.D. (1974). The metabolism of (<sup>75</sup>Se)selenite in young women. *British Journal of Nutrition*, 32(1): 47-57.
115. Daniels, L.A. (1996). Selenium metabolism and bioavailability. *Biological Trace Element Research*, 54(3): 185-199.
116. Suzuki, K.T., Kurasaki, K., Ogawa, S. et Suzuki, N. (2006). Metabolic transformation of methylseleninic acid through key selenium intermediate selenide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 215(2): 189-197.
117. Haratake, M., Fujimoto, K., Ono, M. et Nakayama, M. (2005). Selenium binding to human hemoglobin via selenotrisulfide. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1723(1-3): 215-220.
118. Suzuki, K.T., Shiobara, Y., Itoh, M. et Ohmichi, M. (1998). Selective uptake of selenite by red blood cells. *Analyst*, 123(1): 63-67.
119. Ducros, V., Richard, M.J. et Favier, A. (1994). The distribution of selenium in human plasma proteins for 24 hours after ingestion of <sup>74</sup>Se (in sodium selenite form). *Journal of Inorganic Biochemistry*, 55(3): 157-163.
120. Jitaru, P., Goenaga-Infante, H., Vaslin-Reimann, S. et Fisticaro, P. (2010). A systematic approach to the accurate quantification of selenium in serum selenoalbumin by HPLC-ICP-MS. *Analytica Chimica Acta*, 657(2): 100-107.
121. Janghorbani, M., Xia, Y., Ha, P., Whanger, P.D., Butler, J.A., Olesik, J.W., et al. (1999b). Effect of dietary selenium restriction on selected parameters of selenium status in men with high life-long intake. *The Journal of nutritional biochemistry*, 10(10): 564-572.
122. Zachara, B.A., Pawluk, H., Bloch-Boguslawska, E., Sliwka, K.M., Korenkiewicz, J., Skok, Z., et al. (2001). Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased humans in Poland. *Archives of Environmental Health*, 56(5): 461-466.
123. Schrauzer, G.N. (2000). Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *Journal of Nutrition*, 130(7): 1653-1656.
124. Dorea, J.G. (2002). Selenium and breast-feeding. *British Journal of Nutrition*, 88(05): 443-461.

125. Ozdemir, H.S., Karadas, F., Pappas, A.C., Cassey, P., Oto, G. et Tuncer, O. (2008). The selenium levels of mothers and their neonates using hair, breast milk, meconium, and maternal and umbilical cord blood in Van Basin. *Biological Trace Element Research*, 122(3): 206-215.
126. Iyengar, G.V. et Rapp, A. (2001a). Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Science of the Total Environment*, 280(1-3): 221-238.
127. Boumba, V.A., Ziavrou, K.S. et Vougiouklakis, T. (2006). Hair as a biological indicator of drug use, drug abuse or chronic exposure to environmental toxicants. *International Journal of Toxicology*, 25(3): 143-163.
128. Horvath, A.L. (2009). Solubility of structurally complicated materials: 3. Hair. *ScientificWorldJournal*, 9: 255-271.
129. Leblanc, A., Dumas, P. et Lefebvre, L. (1999). Trace element content of commercial shampoos: impact on trace element levels in hair. *Science of the Total Environment*, 229(1-2): 121-124.
130. Finley, J.W. (1999). The retention and distribution by healthy young men of stable isotopes of selenium consumed as selenite, selenate or hydroponically-grown broccoli are dependent on the isotopic form. *Journal of Nutrition*, 129(4): 865-871.
131. Fox, T.E., Van Den Heuvel, E.G., Atherton, C.A., Dainty, J.R., Lewis, D.J., Langford, N.J., et al. (2004). Bioavailability of selenium from fish, yeast and selenate: a comparative study in humans using stable isotopes. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(2): 343-349.
132. Suzuki, K.T. et Ogra, Y. (2002). Metabolic pathway for selenium in the body: speciation by HPLC-ICP MS with enriched Se. *Food Additives and Contaminants*, 19(10): 974-983.
133. Janghorbani, M., Xia, Y., Ha, P., Whanger, P.D., Butler, J.A., Olesik, J.W., et al. (1999a). Metabolism of selenite in men with widely varying selenium status. *Journal of the American College of Nutrition*, 18(5): 462-469.
134. Djunic, I.S., Jozanov-Stankov, O.N., Milovac, M., Jankovic, V. et Djermanovic, V. (2000). Bioavailability and possible benefits of wheat intake naturally enriched with selenium and its products. *Biological Trace Element Research*, 77(3): 273-285.
135. HOPKINS L.L. (1992). Contrasting nutritional responses to vitamin E and selenium. PhD thesis. University of Wisconsin, 176 pp. Dissertation abstr. Ann Arbor, Mich , Mich, Univer. Mi-CROFILMS.
136. Burk, R.F., Brown, D.G., Seely, R.J., Scaief, C.C. III. 1972. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention, route of excretion, and tissue retention of  $^{75}\text{SeO}_3^-$  in the rat. *J. Nutr.* 102:1049-55.
137. Subar, A.F. (2004). Developing dietary assessment tools. *Journal of the American Dietetic Association*, 104(5): 769-770.
138. Francesconi, K.A. et Pannier, F. (2004). Selenium metabolites in urine: a critical overview of past work and current status. *Clinical Chemistry*, 50(12): 2240-2253.

139. Kazi, T.G., Kandhro, G.A., Sirajuddin, Afridi, H.I., Baig, J.A., Shah, A.Q., et al. (2010). Evaluation of iodine, iron, and selenium in biological samples of thyroid mother and their newly born babies. *Early Human Development*, 86(10): 649-655.
140. Koenig K.M, Rode L.M, Cohen RDH, Buckley W.T. (1997). Effects of diet and chemical form of selenium on selenium metabolism in sheep. *J. Anim. Sci.* 75, 817-827.
141. Neethling L.P, Brown J.M. et de Wet P.J. (1968). The toxicology and metabolic fate of selenium in sheep. *J.S. Afr. Vet. Med. Ass*, 39, 25-33.
142. Herrick JB. (1975). Selenium tocopherol in veterinary medicine. *Vet Med. Small Anim. Clin*, 70(12), 1455-60.
143. Jacobson S.O, Oksanen , Oksanen H.E. et Hansson E. (1965). Excretion of selenium in the milk of sheep. *Acta Vet. Scand*, 6, 299-312.
144. NELSON MA , PORTERFIELD BW , JACOBS ET. et al. Selenium and prostate cancer prevention. *Semin Urol Oncol*. 1999 May ; 17(2) : 91-6.
145. Spears J.W.(2003).trace mineral availability in ruminants. *J .Nutr.*133 (5), 15065-95.
146. Moxon A.L.,Rhian M.A.(1943).selenium poisoning. *Physiol. Rev.*, 23,305.
147. Neathery M.W, Miller W.J , Gentry R.P, Crowe C.T. Alfaro E, Fielding A.S , Pugh D.G, Blackmon D.M. (1987). Influence of high dietary lead on selenium metabolism in dairy calves. *J. Sci*, 70(3) 645-652.
148. Hill, C.H.(1974). Reversal of selenium toxicity in chicks by mercury, copper and cadmium. *J. Nutr.* 104,593.
149. Diplock A. T. (1976). Metabolic aspects of selenium action and toxicity. *CRC Crit. Rev. Tox.* 4,271.
150. Harrisson J.H, Conrad H.R. (1984). Selenium content and glutathione peroxidase activity in tissues of the dairy cow after short term. *J. Dairy Sci.* 67, 2464-2470.
151. Groff, J.L., Gropper S.S., and Hunt S.M. Microminerals. In: *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Minneapolis: West Publishing Company, Minneapolis, 1995, p. 381-384.
152. Hoekstra, W. G. (1975). Biochemical functions of selenium and its relation to vitamin E. *Fed. Proc*, 34,2083.
153. Fairweather-Tait, S.J., Bao, Y., Broadley, M.R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J.E., Hurst R. 2011. Selenium in human health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 14(7):1337-1383.
154. Cesarini JP. *Le selenium: actualité*. Édition John Libbey Eurotext, 2004: 17-30.
155. Dodig S., Cepelak I. (2004). The facts and controverses about selenium. *Acta pharmaceutica*, 54: 261-276.
156. Van Dael P., Lewis J., Barclay D. 2004. Stable isotope-enriched selenite and selenate tracers for human metabolic studies: a fast and accurate method for their preparation from elemental selenium and their identification and quantification using hydride generation atomic absorption spectrometry. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18 (1): 75–80.
157. Martin, R.F., Janghorbani, M., Young, V.R. 1989a. Experimental selenium restriction in healthy adult humans: Changes in selenium metabolism studied with stable-isotope methodology. *Am J Clin Nutr* 49(5): 854-861.

158. Patterson, B., Levander, O. 1997. Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 6(1):63-69.
159. Philippe Baudoin. (Sport Passion) .Radicaux libres et antioxydants [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.sport-passion.fr/sante/radicaux-libres-et-antioxydants.php#livres> >. (05/02/2017).
160. PINCEMAIL J (2008). In : *Documents en ligne. Comment évaluer votre état de stress oxydant ?* [en-ligne], modifié le 10 avril 2008, [www.probiox.com](http://www.probiox.com) (consulté le 25 août 2008).
161. Beausir A., Kim I., Séguéy D., Michaud L., Lannoy D. 2011. Les micronutriments en nutrition parentérale. *Le Moniteur Hospitalier* 238: 15-28.
162. UNDERWOOD EJ, SUTTLE NF. (2004) *The mineral nutrition of livestock*. 3rd ed. Cambridge: CABI Publishing. 614p.
163. M. Ferry. Les micronutriments chez le sujet vieillissant. Springer-Verlag France, 2013, 10.1007, pages: 312,314.
164. Gerard-Monnier,D.Chaudiere,J.1996.Metabolism and antioxidant function of glutathione. *Pathol Biol.* Vol 44: 77-85.
165. Roussel A.-M., Hininger-Favier I. Éléments-trace essentiels en nutrition humaine: chrome, sélénium, zinc et fer. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-359-B-10, 2009.
166. Dr Paul Dupont. SÉLÉNIUM, OLIGO-ÉLÉMENT ESSENTIEL DANS L'ORGANISME. Publié le 9 octobre 2013 - Mis à jour le 11 septembre 2015. Disponible sur : < <http://www.femininbio.com/sante-bien-etre/actualites-nouveautes/selenium-carence-cure-71500> >. 10/01/2017.
167. Assia Nait Merzoug. Cheminement du Sélénium dans l'est Algérien. 2014.
168. Martin A. (1996), *La toxicité du sélénium*. Cahiers de nutrition et de diététique.,vol. 31, n° 6, pp 348-353.
169. Silver47.eu. Oligoéléments > Sélénium. Disponible sur < <http://www.guide-vitamines.org/oligoelements/selenium/> >. 10/01/2017.
170. Janine CESAIRE. LE BLOG DES MÉTHODES DOUCES POUR ETRE BIEN DANS SA TETE ET SON CORPS. LE SÉLÉNIUM : AMI OU ENNEMI ?. Disponible sur : < <http://methodes-douces-et-bien-etre.com/sante/selenium-ami-ou-ennemi/> >. 10/01/2017.
171. Nolwenn Noisel. Développement d'outils utilisant la surveillance biologique pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé : application au méthylmercure et au sélénium. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (PhD) en Santé Publique option Toxicologie et Analyse du Risque.2014.
172. Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:409–20.
173. CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer. 1975. Some Aziridines, N-, S- & O-Mustards and Selenium. Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon (France). p. 245-260. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic

- Risks to Humans, volume 9. (Consulté en mai 2014). Accès : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono9.pdf>.
174. Biswas, S., Talukder, G., Sharma, A. 2000. Chromosome damage induced by selenium salts in human peripheral lymphocytes. *Toxicol. In Vitro*, 14(5): 405-408.
  175. Hatfield, D.L. (2001) Introduction to selenium. Dans Hatfield, D.L. (éd.), *Selenium: its molecular biology and role in human health*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1- 4.
  176. Hagège A, Lamotte A, Leroy M.(1998). Analyse de traces et d'ultra traces d'éléments. *Techniques d'ingénieur, traité analyse et caractérisation*, papier N°T A 5, p3860.
  177. Norme NF EN ISO 15586. (2004). Qualité de l'eau-dosage des éléments-traces par spectrométrie d'absorption atomique en four graphite.
  178. POINTEAU.J.Bonastre ;<<Eléments de polarographie>>, *Journal of Chromatography A*, 34,191-198, (1985).
  179. B. Gilbert, "Méthodes électrochimique d'analyse", Faculté des Sciences, Université de Liège (1997).
  180. G.J. Patriarche, J-C Viré, J-M Kauffmann, J.L. Vandebalk, M.G. Chateau-Gosselin, *Electrochimie - Electroanalyse Applications aux médicaments*, Université libre de Bruxelles.
  181. P. Rach and H. Seiler in collaboration with F. Oehme, *Polarography and voltametry in trace analysis*, Heidelberg, Hüthig (1987).
  182. Satia JA, King KB, Morris JS, Stratton K, White E. Toenail and plasma levels as biomarkers of selenium exposure. *Ann Epidemiol*2006; 16:53–8.
  183. Morris JS, Spate VL, Ngwenyama RA. Determinants of selenium in the toenail biomonitor. *J Radioanal Nucl Chem* 2006;269 :283–90.
  184. Lemire M, Mergler D, Huel G, Passos CJ, Fillion M, Philibert A, et al. Biomarkers of selenium status in the Amazonian context: blood, urine and sequential hair segments. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19 :213–22.
  185. Sélénium et composés. In : BIOTOX. Guide biotoxicologique pour les médecins du travail. Inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques. INRS, 2010([www.inrs.fr/biotox](http://www.inrs.fr/biotox)).
  186. Smyth PP. 2003. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors*, 19:121–130.
  187. Schomburg L & Koehle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Molecular Nutrition & Food Research* 2008; 52 (11) : 1235–1246.
  188. Koehle J, Jakob F, Contempre B et al. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine Reviews* 2005; 26(7) : 944–984.
  189. Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L et al. Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biological Chemistry* 2007; 388 (10) : 1053–1059.
  190. Aaseth J, Frey H, Glattre E et al. Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biological Trace Element Research* 1990; 24: 147–152.

191. A. Pascual, A. Aranda, Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation, *Biochim. Biophys. Acta* 1830 (2013) 3908–3916.
192. Santos LR, Duraes C, Mendes A, Prazeres H, Alvelos MI, Moreira CS, Canedo P, Esteves C, Neves C, Carvalho D, Sobrinho-Simoes M, Soares P 2014 A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E719-723.
193. A.-M. Roussel. Éléments-trace (zinc, sélénium, chrome, fer), syndrome métabolique et diabète de type 2. Elsevier Masson SAS.2014. Vol. 8 - N°5.
194. Schmutzler C, Mentrup B, Schomburg L, Hoang-Vu C, Herzog V, Kohrle J 2007 Selenoproteins of the thyroid gland: expression, localization and possible function of glutathione peroxidase 3. *Biol Chem* 388:1053-1059.
195. Darras VM, Van Herck SL 2012 Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. *J Endocrinol* 215:189-206.
196. Kohrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE 2005 Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 26:944-984.
197. Schomburg L 2011 Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 8:160-171.
198. Curran JE, Jowett JBM, Elliott KS 16.Santos et al. Genetic Risk for Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2014, 99 (4):E719 –E723.
199. Santos et al. Genetic Risk for Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2014, 99 (4):E719 –E723.
200. J. Kohrle, R. Gartner / Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (20 09) 815–827.
201. Hitoshi Ueno, Hitomi Kajihara, Hajime Nakamura, Tomofumi Okuno, Fumitoshi Sakazaki, Tomohiro Arakawa, Hirofumi Ogino, Katsuhiko Nakamuro, and Junji Yodoie. Effect of Selenite on T-Cell Mitogenesis: Contribution of ROS Production and Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1. *Biol. Pharm. Bull.* 37(8) 1352–1358 (2014). Vol. 37, No. 8.
202. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the patho-genesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* (2016) 31:213–22. doi:10.3803/EnM.2016.31.2.213.
203. Derumeaux, H., Valeix, P., Castetbon, K. et al. (2003) Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35 to 60-year-old French adults. *European Journal of Endocrinology*, 148 , 309 – 315.
204. Kohrle, J. & Gartner, R. (2009) Selenium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, 815– 827.
205. Broome, C.S., McArdle, F., Kyle, J.A. et al. (2004) An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *The American Journal of Clinical Nutrition* , 80 , 154 – 162.
206. Stoedter, M., Renko, K., Hog, A. et al. (2010) Selenium controls the sex-specific immune response and selenoprotein expression during the acute-phase response in mice. *Biochemical Journal* , 429,43– 51.

207. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16: 705–743.
208. Fisfalen ME 1, Soltani K, Kaplan E, Palmer EM, van Seventer GA, Straus FH, Diaz M, Ober C, DeGroot LJ. Evaluating the role of Th0 and Th1 clones in autoimmune thyroid disease by use of Hu-SCID chimeras. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85: 253–264.
209. Balázs C, Kaczur V. Effect of Selenium on HLA-DR expression of thy-rocytes. *Autoimmune Dis* 2012; 74635.
210. Lacka K, Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Pol Merkur Lekarski* (2015) 38:348–53.
211. Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95:5180–8. doi:10.1210/jc.2010-0191.
212. Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethio-nine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto’s thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2206–2215.
213. Balucan FS, Morshed SA, Davies TF (2013) Thyroid autoanti-bodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res* 2013:182472. doi:10.1155/2013/182472.
214. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H (2013) Sele-nium supplementation for Hashimoto’s thyroiditis. *Cochrane Data-base Syst Rev* 6:CD010223. doi:10.1002/14651858.CD010223.pub2.
215. Howie, A.F., Arthur, J.R., Nicol, F. et al. (1998) Identification of a 57-kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioredox-in reductase and evidence that its expression is regulated through the calcium-phosphoino sitol signaling pathway. *Journal of Clini-cal Endocrinology and Metabolism* , 83 , 2052 –2058.
216. Komosinska-Vassev, K., Olczyk, K., Kucharz, E.J. et al. (2000) Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves’ disease during therapy. *Clinica Chimica Acta* , 300, 107– 117.
217. Abalovich, M., Llesuy, S., Gutierrez, S. et al. (2003) Peripheral parameters of oxidative stress in Graves’ disease: the effects of methimazole and 131 iodine treatments. *Clinical Endocrinology* ,59, 321 –327.
218. Vadhanavikit, S. & Ganther, H.E. (1994) Selenium deficiency and decreased coenzyme Q levels. *Molecular Aspects of Medicine* , 15, 103 –107.
219. Anne Drutel, Franc, oise Archambeaud and Philippe Caron. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clinical Endocrinology* (2013) 78 , 155–164.
220. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, Rasmussen LB, Ovesen L, Laurberg P (2013) Serum selenium is low in newly diagnosed Graves’ disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79:584–590.
221. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L,



- Bencivelli W, Wiersinga W (2011) Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 364:1920–1931.
222. Köhrle J (2015) Selenium and the thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 22:392–401.
223. Wimmer I, Hartmann T, Brustbauer R, Minear G, Dam K. Selenium levels in patients with autoimmune thyroiditis and controls in lower Austria. *Horm Metab Res* 2014; 46: 707–709.
224. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, Schneider H, Pope J, Burdon KP, Craig JE, Ebeling PR. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 905–910.
225. Raghunath R, Tripathi RM, Kumar AV, Sathe AP, Khandekar RN, Nambi KSV. (1999) Assesment of Pb, Cd, Cu and Zn exposures of 6 to 10 year old chiidren in Mumbai. *Environmental Research Section A* 80 : 215-221.
226. Hainque B, Baudin B, Lefebvre (2008) Appareils et méthodes en biochimie et biologie moléculaire. *Médecine-Sciences Flammarion* : p 449.
227. Attar T, Harek H, Dennouni-Medjati N, Larabi L. (2011) Determination of optimal conditions for the dosage of selenium in whole human blood by differential pulse cathodic stripping voltammetry. *Der Pharma Chemica* 3(6) : 400-405.
228. Leao AL, dos Santos LC. Micronutrient consumption and overweight: Is there a relationship ? *Rev Bras Epidemiol* 2012;15:85-95.
229. Pedersen IB, Knudsen N, Carle A, Schomburg L, Kohrle J, Jorgensen T, Rasmussen LB, Ovesen L, Laurberg P: Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a popula- tion-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 584–590.
230. Muhammed Erdal & Mustafa Sahin & Adnan Hasimi & Gökhan Uckaya & Mustafa Kutlu & Kenan Saglam. Trace Element Levels in Hashimoto Thyroiditis Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* (2008) 123:1–7.
231. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózd S (2003) Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res* 93:9–18.
232. Nora Dehina. Peter Josef Hofmann . Thomas Behrends . Anja Eckstein . Lutz Schomburg. Lack of Association between Selenium Status and Disease Severity and Activity in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:57–64 .
233. Koehrle J, Jakob F, Contempre B, Dumont JE. Selenium, the thyroid and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26:944–84.
234. Koehrle J, Gartner R. Selenium thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:815–27.
235. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I: Selenium treatment in autoimmune thy- roiditis: 9-month follow-up with variable dos- es. *J Endocrinol* 2006; 190: 151–156.
236. Krysiak R, Okopien B: The effect of levothy- roxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocri- nol Metabol* 2011; 96: 2206–2215.

237. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263–1268.
238. Yang Liu, Hui Huang, Jing Zeng<sup>1</sup> and Chengjun Sun. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013, 13:1153
239. Elwira Przybylik-Mazurek . Paweł Zagrodzki . Sylwia Kuźniarz-Rymarz . Alicja Hubalewska-Dydejczyk. Thyroid Disorders—Assessments of Trace Elements, Clinical, and Laboratory Parameters. *Biol Trace Elem Res* (2011) 141:65–75.
240. Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, Ruffieux D, Chenal S, Arnault N, Favier A, Roussel AM, Hercberg S (2005) Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *Eur J Clin Nutr* 59(10):1181–1190. doi:10.1038/sj.ejcn.1602230.
241. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O (2011) Trace elements in obese Turkish children. *Biol Trace Elem Res* 143(1): 188–195. doi:10.1007/s12011-010-8878-8.
242. Willet WC, Morris JS, Pressel S et al., (1983) Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 2:130-134.
243. Dennouni-Medjati N. Berramdane R. Détermination du statut d'un élément trace essentiel - le sélénium - chez les tabagiques tlemceniens (2014).
244. Kafai Mohammad and Vijay Ganji 2.(1994) Sex, age, geographical location, smoking, and alcohol consumption influence serum selenium concentrations in the USA: third National - Health and Nutrition Examination Survey. *Trace Elem. Med. Biol.* Vol. 17(1)13-18.
245. Frackiewicz Anna Luty, Zbigniew Jethon, Lidia Januszewska. (2002). Effect of smoking and alcohol consumption on the serum selenium level of Lower Silesian population. *The Science of the Total Environment* 285:89\_95.
246. Kennel Anne de March a, Marie-Christine Bene a, Sophie Derniame a, Frederic Massin a, Patricia Aguilar a, Gilbert Faure a. (2004) Tabac et immunité muqueuse : inflammation ou déficit immunitaire acquis.
247. S.Fallah et al. Effects of pill on the selenium and zinc status of healthy subjects. *Contraception* 80 (2008) 40-43.
248. Dennouni-Medjati N (2013) Détermination du statut d'un élément trace essentiel - le sélénium - chez la population saine de l'extrême Ouest algérien. Thèse de Doctorat en Biologie : Université de Tlemcen.
249. Qian Wu. Margaret P Rayman. Hongjun Lv. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. (2015) ISSN Print 0021-972X.
250. L Hagmar. M Persson-Moschos, BA Êkesson et A SchuÈtz. Plasma levels of selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase and their correlations to <sup>65</sup>Se

intake and serum levels of thyrotropin and thyroid hormones: A study on Latvian fish consumers. *European Journal of Clinical Nutrition* (1998) 52, 796-800.

## Résumé

La carence en sélénium a été incriminée dans l'apparition des maladies thyroïdiennes auto-immunes selon des études épidémiologiques. L'objectif de notre étude est d'évaluer le statut de sélénium chez deux groupes de patients atteints des maladies thyroïdiennes auto-immunes d'Hashimoto et de Basedow nouvellement diagnostiqués par rapport à deux groupes témoins. Donc il s'agit d'une étude observationnelle, analytique de type cas-témoins réalisée sur une période de 6 mois allant de 01/11/2016 au 01/05/2017. L'étude est faite sur un échantillon de 138 sujets dont 37 patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto et 32 patients atteints de la maladie de Basedow appariés à deux groupes témoins de même effectif. Le sexe ratio de notre population est de 0.17 avec un moyen d'âge de  $36.46 \pm 12.35$  et un moyen d'IMC de  $26.07 \pm 5.10$ . La comparaison entre les moyennes des taux de sélénium des cas d'HT et de GD et leurs témoins par le test de Student a révélé une différence significative avec  $p = 0.014$  et  $p = 0.016$  respectivement. Néanmoins le test statistique d'ANOVA a un facteur n'a montré aucune association entre le taux de Se et la fréquence de consommation des différents aliments riches en sélénium. D'après ces résultats, on peut dire que la carence en sélénium est un facteur de risque pour développer des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

**Mots clés :** Sélénium, maladies thyroïdiennes auto-immunes, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow.

## Abstract

Selenium deficiency has been implicated in the emergence of autoimmune thyroid diseases according to epidemiological studies. The objective of our study was to evaluate the selenium status in two groups of patients with newly diagnosed autoimmune thyroid diseases of Hashimoto and Basedow compared to two control groups. So this is an observational, analytical case-control study carried out over a period of 6 months from 01/11/2016 to 01/05/2017. The study was performed on a sample of 138 subjects including 37 patients with Hashimoto's thyroiditis and 32 patients with Graves' disease matched to two control groups of the same size. The sex ratio of our population is 0.17 with an average age of  $36.46 \pm 12.35$  and a mean BMI of  $26.07 \pm 5.10$ . The comparison between the mean selenium levels of HT and GD cases and their controls by the Student test revealed a significant difference with  $p = 0.014$  and  $p = 0.016$  respectively. Nevertheless the statistical test of ANOVA has a factor showed no association between the rate of SE and the frequency of consumption of different foods rich in selenium. From these results it can be said that selenium deficiency is a risk factor for developing autoimmune thyroid diseases.

**Key words:** Selenium, thyroid autoimmunity, Hashimoto's thyroiditis, Graves's disease.

## ملخص

تشير العديد من الدراسات الوبائية إلى احتمال وجود مستويات منخفضة للسيلينيوم عند المصابين بأمراض الغدة الدرقية ذاتية المناعة. الهدف من دراستنا هو تقييم مستويات السيلينيوم عند مجموعتين من المرضى المصابين بأمراض الغدة الدرقية ذاتية المناعة هاشيموتو ومرض غريفز. تم تشخيصهم حديثاً بالمقارنة مع مجموعتين مكونتين من غير المرضى. إذن هي دراسة وصفية، التحليلية لحالات والشواهد؛ نفذت على مدى 6 أشهر من 11/01/2016 إلى 01/05/2017. الدراسة شملت 138 شخصاً منهم 37 مريضاً يعاني من التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو و32 مريضاً يعانون من مرض جريفز مقارنين مع مجموعتين مكونة من أصحاء بنفس العدد. نسبة الجنس المجموعة هي 0.17 بمتوسط عمر من  $36.46 \pm 12.35$  ومؤشر كتلة الجسم من  $26.07 \pm 5.10$ .

المقارنة بين معدلات السيلينيوم لدى المرضى المصابين بمرض هاشيموتو ومرض غريفز مع مجموعة شاهدة المكونة من الأصحاء أظهرت وجود فرق كبير بنسب تساوي 0.014 و0.016 على التوالي. كما أظهر اختبار أنوفا الإحصائي عدم وجود علاقة بين معدل السيلينيوم مع وتيرة استهلاك الأغذية الغنية بالسيلينيوم؛ وبناء على هذه النتائج يمكننا القول أن نقص السيلينيوم يعتبر أحد عوامل الخطر المسببة لأمراض الغدة الدرقية ذاتية المناعة.