



numéro 34

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie

Intérêt des composés bioactifs et des micronutriments dans le bon fonctionnement de la thyroïde

Anne-Marie ROUSSEL
Professeure Emérite de Biochimie Nutritionnelle
Université Grenoble Alpes

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	p.4
II. LES HORMONES THYROÏDIENNES	p.5
1. Structure et rôle de la thyroïde (rappels).....	p.5
2. Synthèse des hormones thyroïdiennes.....	p.6
3. Métabolisme des hormones thyroïdiennes	p.7
4. Régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe hypothalamus – hypophyse – thyroïde	p.8
5. Les polluants environnementaux : facteurs de perturbation des hormones thyroïdiennes	p.9
6. Diagnostic de l'hypothyroïdie fruste	p.11
III. MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE THYROÏDIENNE À L'AIDE DE COMPOSÉS BIOACTIFS ET DE MICRONUTRIMENTS	p.12
1. L'iode	p.12
a) Rôle métabolique et besoins	p.12
b) Les déficits d'apport : un problème de santé publique	p.12
c) Dépistage par iodurie	p.13
d) Études de supplémentation en iode et bénéfices sur la fonction thyroïdienne	p.13
2. Le sélénium (Se)	p.14
a) Sélénoprotéines et thyroïde.....	p.14
b) Apports en sélénium	p.14
c) Intérêt de l'association iode/sélénium	p.15
3. Le zinc	p.15
4. Le kaempférol	p.17
5. Les guggulstérone.....	p.18
IV. CONCLUSION.....	p.19
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p.21

● I - Introduction

Les problèmes de thyroïde touchent près de 200 millions de personnes dans le monde. Ce sont les femmes, et particulièrement les plus âgées d'entre elles, qui sont les plus atteintes. En France, près de 4,5% de la population générale souffre d'hypothyroïdie, ce chiffre pouvant atteindre 20% chez les femmes âgées de plus de 70 ans. ¹

Les conséquences de l'hypothyroïdie sont multiples et entraînent notamment une baisse de la résistance au froid, de la fatigue, des difficultés à perdre du poids, des dyslipidémies avec hypercholestérolémies, des troubles des phanères, de l'ostéoporose et une altération des performances intellectuelles. ²

De nombreux micronutriments (comme l'iode, le zinc et le sélénium) sont nécessaires aux fonctions thyroïdiennes. Or, près d'un tiers de la population mondiale présente des déficits d'apport ou de statut dans l'un au moins de ces micronutriments. ³

Ces déficits sont généralement dus à des régimes alimentaires de densité nutritionnelle basse et/ou à une altération de leur absorption digestive, comme c'est le cas dans les pathologies intestinales infectieuses ou inflammatoires.

Un déficit en iode peut par exemple accroître le volume de la thyroïde et entraîner l'apparition de goîtres. ⁴

Le déficit en sélénium se traduit par une baisse de la synthèse des hormones thyroïdiennes et un stress oxydant mal contrôlé. ⁵

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle primordial au sein du système endocrinien chez l'homme. Elles interviennent en effet au niveau du contrôle de la régulation du métabolisme de l'organisme, du développement neuronal, de la croissance des os et des fonctions cardiovasculaires et rénales. ⁶

Le maintien d'un statut nutritionnel optimal est donc essentiel à la synthèse et au métabolisme des hormones thyroïdiennes. ⁷

Parallèlement au rôle essentiel des micronutriments, des études récentes pointent par ailleurs les bienfaits des apports en certains composés bioactifs, tels le kaempférol et les guggulstérone, qui agissent notamment au niveau de la synthèse et du métabolisme des hormones thyroïdiennes, contribuant ainsi à l'optimisation de la fonction thyroïdienne. ^{8,9}

Pour prévenir ou traiter les dysfonctionnements thyroïdiens, une supplémentation adaptée en composés bioactifs et micronutriments, dont le bénéfice dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes a été scientifiquement décrit, apparaît comme une stratégie complémentaire ou alternative aux traitements pharmacologiques, tout en étant dépourvue d'effets secondaires.

● II - Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (HT) sont sécrétées par la glande thyroïde, qui est composée de follicules sphériques. Ces derniers sont constitués d'une monocouche de cellules épithéliales polarisées, avec une membrane basolatérale orientée vers la circulation sanguine, et une surface apicale dirigée vers la lumière du follicule (colloïde).

Ces follicules thyroïdiens, unités fonctionnelles de la glande thyroïde, sont le lieu de la synthèse des HT, avec principalement la production de la L-thyroxine ou L-3, 5,3',5' tétraiodothyronine T4 (prohormone) et, de façon moins importante, de l'hormone L-3, 5,3' triiodothyronine T3 (forme active). La biosynthèse des HT dans les cellules folliculaires de la thyroïde nécessite la coopération de nombreux éléments tels que la thyroglobuline (Tg), la thyroïde peroxydase (TPO), l'iode et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ainsi que le sélénium, comme nous le verrons plus en détail dans les paragraphes qui vont suivre.¹⁰

1 - Structure et rôle de la thyroïde (rappels)

La glande thyroïde fait partie du système endocrinien de l'organisme. Située dans la partie antérieure de la trachée, sous le larynx, elle a la forme d'un papillon. Elle contient 2 sortes de cellules : les cellules folliculaires (responsables de la production des hormones thyroïdiennes) et les cellules parafolliculaires (qui sécrètent la calcitonine, une hormone responsable de la régulation du calcium).¹¹

D'un point de vue métabolique, les hormones thyroïdiennes (HT) sont calorigéniques, et leur consommation d'oxygène génère de la chaleur corporelle. Les HT augmentent le catabolisme protéique, améliorent la glucogénèse, accroissent l'utilisation du glucose et favorisent le métabolisme lipidique. Les HT influencent la fonction cardiaque en augmentant le rythme cardiaque, la contractilité du myocarde, le volume sanguin et le débit cardiaque tout en réduisant le volume vasculaire périphérique. De plus, les HT stimulent la production de cytokines, de facteurs de croissance et d'autres facteurs qui stimulent la croissance et le développement des os. Par ailleurs, les HT augmentent la motilité du système gastro-intestinal, l'activité adrénergique et la sensibilité du système nerveux. Enfin, par leurs actions au niveau de la différenciation cellulaire, de la croissance et de la maturation, les HT sont essentielles aux premières étapes de la vie fœtale afin d'assurer la croissance normale et le développement cérébral.

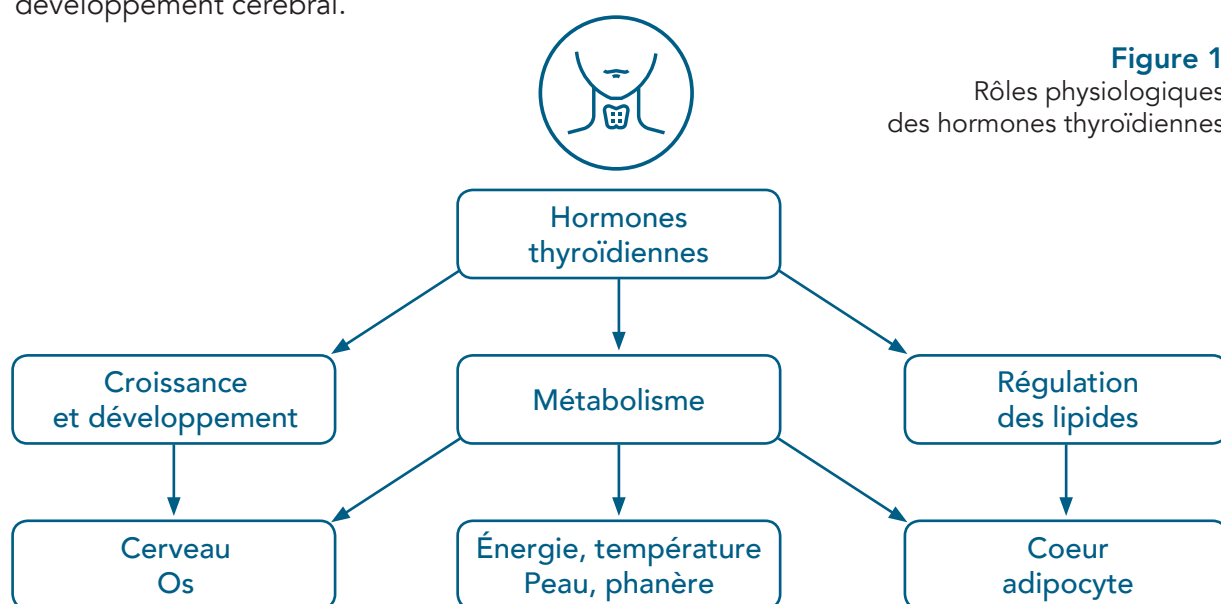


Figure 1
Rôles physiologiques
des hormones thyroïdiennes

2 - Synthèse des hormones thyroïdiennes

La biosynthèse des HT comprend 5 étapes :

- Capture de l'iode sanguin par les cellules des follicules thyroïdiens, via un transport transmembranaire à l'aide d'un symport $[\text{Na}^+/\text{I}^-]$ (NIS) présent au niveau de la membrane basolatérale des follicules thyroïdiens, ¹²
- Génération de peroxyde d'hydrogène par les peroxydases (DUOX1 et DUOX2), ¹³
- Iodation des résidus tyrosyls de la Tg par la TPO en présence d'iode et de H_2O_2 , ¹⁴
- Couplage des groupements phénols des résidus iodotyrosyls de la Tg par la TPO en présence d'iode et de H_2O_2 pour former les HT, ¹⁴
- Libération des HT (T4 et T3) par protéolyse de la Tg. ¹⁵

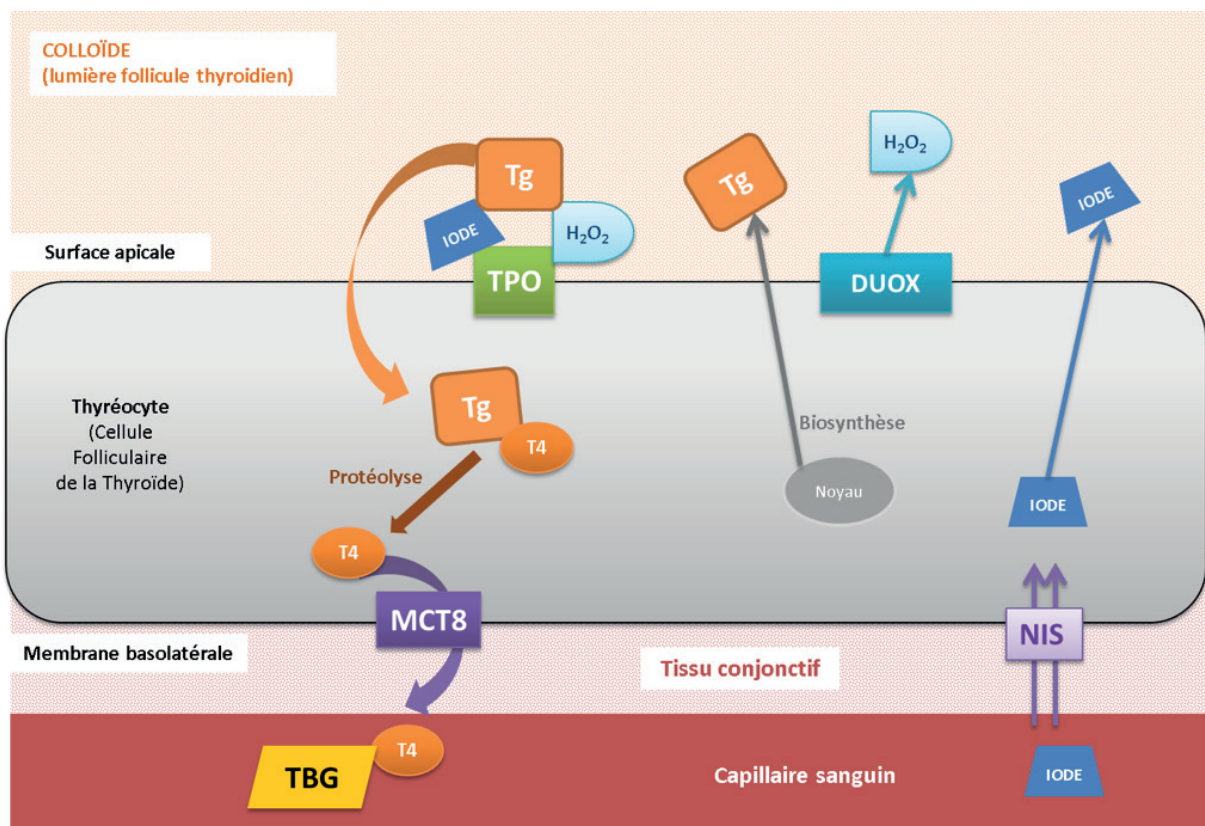


Figure 2

Représentation des différents éléments intervenant dans la synthèse des HT (ici représentés par T4) au niveau des cellules folliculaires de la thyroïde.¹⁶

La TPO est une protéine transmembranaire dont une petite partie (C-terminale) est ancrée à la membrane apicale des thyrocytes et dont le site actif est localisé dans la partie extracellulaire, au niveau de la lumière folliculaire. ¹⁷

Une mutation perturbant la synthèse ou la maturation de la TPO réduit la synthèse des HT et peut entraîner l'hypothyroïdie. ¹⁸

Une fois sécrétées, les HT traversent les membranes cellulaires à l'aide de protéines transmembranaires tels que les monocarboxylate transporter 8 (MCT8). ¹⁹

Et c'est la thyroxine-binding globulin (TBG) qui va permettre le transport sanguin des HT pour atteindre les différents organes cibles.²⁰

Durant le processus de protéolyse, les 3-iodotyrosine (MIT) et les 3,5 diiodotyrosine (DIT) non couplés seront déiodés par des flavoprotéines iodotyrosines déiodinases (IYD), permettant ainsi le recyclage de l'iode pour de nouvelles synthèses d'HT.²¹

Ces déiodinases peuvent être sous-exprimées par mutation génétique entraînant une hypothyroïdie, et la perte d'iode via MIT et DIT ne pourra être compensée que par une supplémentation en iode.²²

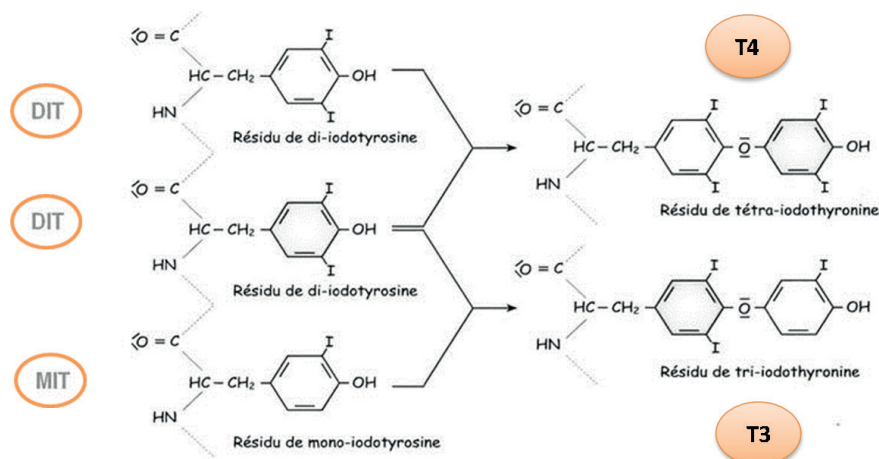


Figure 3

Formations et structures chimiques des MIT, DIT, T4 et T3.²¹

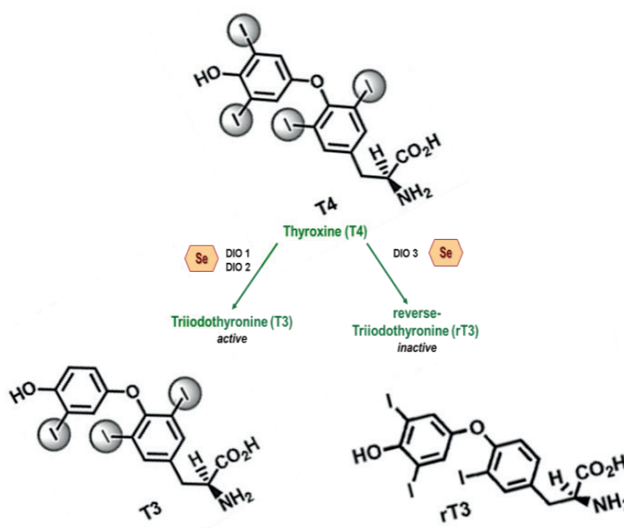
3 - Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Après avoir été transportées aux tissus cibles par les protéines vectrices (TBG), les HT vont être métabolisées via diverses enzymes cytosoliques. Des déiodinations vont se produire, réalisées par les DIOs iodothyronines déiodinases (DIO 1, DIO 2, DIO 3).²³

Les DIOs sont des sélénoprotéines qui catalysent de façon stéréospécifique et séquentielle le retrait d'atomes d'iode pour former notamment des isomères actifs ou inactifs T3 à partir de la prohormone T4.

Figure 4

Voies métaboliques jouant un rôle crucial pour la régulation des concentrations en HT dans l'organisme. La monodéiodation des T4 au niveau de leur groupement phénol conduit à leur conversion en T3 forme active, et la déiodation des T4 au niveau de leur groupement tyrosyl entraîne la conversion des T4 en une forme T3 inactive.²⁴



Les DIO1 jouent un rôle important dans la transformation des prohormones T4 en T3 actifs. Les DIO 2 sont responsables de l'augmentation rapide de la concentration intracellulaire en T3. Les DIO3 sont cruciaux pour protéger les tissus d'une concentration excessive d'HT en convertissant les T4 en T3 inactifs et les T3 actifs en T2 inactifs. ²⁵

ISOFORMES	EXPRESSION DANS LES TISSUS	LOCALISATION CELLULAIRE	GROUPEMENT DÉIODINÉ	RÔLE ESSENTIEL
DIO 1	Foie, rein, thyroïde, hypophyse	Membrane	Phénol & Tyrosyl	Adaptation à la carence en iode
DIO 2	Cerveau, hypophyse, thyroïde, muscles squelettiques	Réticulum endoplasmique	Phénol	Régulation de la thermogenèse
DIO 3	Placenta, peau, cerveau	Membrane	Tyrosyl	Protection de l'excès d'HT maternelles sur le fœtus

Figure 5

Tableau descriptif des DIO catalysant les réactions de déiodation sur les HT. ²⁶

4 - Régulation de la fonction thyroïdienne par l'axe hypothalamus – hypophyse – thyroïde

L'hypothalamus sécrète de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) qui stimule l'hypophyse. Cette dernière va alors sécréter de la TSH (Thyrotropin Stimulating Hormone), qui va à son tour stimuler la biosynthèse des T4 et T3 par la thyroïde. L'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde régule les niveaux d'HT selon les besoins physiologiques de l'organisme. ²⁷

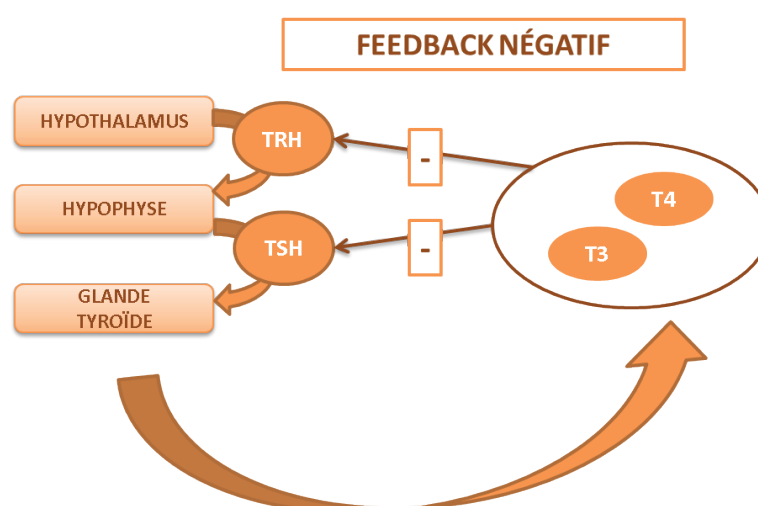


Figure 6

Contrôle de la production d'hormones thyroïdiennes par l'hypothalamus et l'hypophyse. La concentration plasmatique en TSH est régulée par un feedback négatif des HT, à la fois sur l'hypothalamus et l'hypophyse. ²⁸

5 - Les polluants environnementaux : facteurs de perturbation des hormones thyroïdiennes

Les polluants chimiques (nous en recensons aujourd'hui plus de 120 000) nous entourent au quotidien et peuvent perturber fortement la production des hormones thyroïdiennes.

Ces toxiques environnementaux sont caractérisés par des effets cocktails, non proportionnels à la dose, cumulatifs, différés, épigénétiques et transgénérationnels.

De nombreux polluants présentent des structures chimiques proches de celles des HT comme les polychlorobiphényles (PCB), les retardateurs de flamme bromés et les tensioactifs fluorés. De par leur homologie de structure avec les T3 et T4, ces éléments peuvent perturber l'homéostasie des HT en bloquant notamment les interactions entre les HT et leurs partenaires physiologiques.

Les polluants chimiques peuvent être en compétition avec les HT :

- au niveau des protéines distributrices et de transport,
- avec les enzymes qui métabolisent les hormones.

Il existe aussi des perturbations générées par des polluants sans homologie de structure avec les HT, comme le mercure et le perchlorate, qui vont affecter la production des HT.

Dans les paragraphes qui vont suivre, nous énumérerons différentes catégories de perturbateurs importants et les conséquences liées à leur présence sur la signalisation des HT.

■ Les PCB et les dioxines

Les fonctions thyroïdiennes sont modifiées en présence de PCB et de dioxines, des éléments chimiques provenant notamment de la combustion des déchets. Ce sont des produits présentant des structures proches des HT, et qui modifient la fonction thyroïdienne. Une étude réalisée sur 2046 adultes a mis en évidence une augmentation du volume de la glande thyroïde en présence de PCB et de dioxines.²⁹

■ Les retardateurs de flamme bromés

Les retardateurs de flamme bromés sont utilisés pour les équipements électroniques, les plastiques, les peintures, les textiles (mousses, rembourrage, rideaux, tapis...). Ils peuvent influencer de plusieurs façons la signalisation des HT en interférant dans leur métabolisme, leur distribution et leur action. Les retardateurs de flamme bromés contiennent du brome, un composé halogéné qui peut par exemple bloquer l'assimilation de l'iode par la thyroïde, diminuant ainsi la production des HT, cet effet sur l'inhibition de la prise d'iode pouvant se révéler encore plus néfaste en cas de carence en iode.³⁰

■ Les tensioactifs fluorés

Les tensioactifs fluorés sont présents dans les revêtements anti-tache ou anti-huile, les emballages en carton, les matériaux imperméables, les poêles anti-adhésives... Ils contribuent à la diminution de la T4 et à l'augmentation de la TSH.³¹

■ Les parabènes

Les parabènes sont des éléments contenus dans les produits dermocosmétiques, les soins d'hygiène corporelle (savons, déodorants, dentifrices, crèmes pour le visage et le corps). On les retrouve aussi dans les aliments car ils permettent de prolonger leur durée de conservation. Une étude récente réalisée sur 1831 personnes a mis en avant l'impact des parabènes sur la réduction des T3.³²

■ Les pesticides

Les pesticides utilisés pour la production agricole peuvent aussi agir sur la régulation des HT. En effet, une exposition à des organophosphates (ométhoate, parathion-méthyle, méthamidophos) peut déclencher une augmentation de TSH et de T4, et la réduction de T3.³³

■ Les plastifiants

Les phtalates sont des plastifiants que l'on retrouve dans les sacs plastiques, les jouets, les emballages alimentaires et les voitures, et qui ont des effets néfastes sur la fonction thyroïdienne. Une étude réalisée sur 1300 adultes a montré une réduction des T4 et T3 en présence de phtalates.³⁴

■ Les polluants atmosphériques

L'exposition chronique à la pollution atmosphérique, notamment aux solvants (benzène) et aux gaz toxiques (monoxyde de carbone), peut entraîner une diminution des niveaux de TSH et de T3.³⁵

■ Le mercure

À travers l'accumulation de métaux lourds comme le mercure, l'activité industrielle constitue également une source majeure de contamination environnementale, ce type de pollution pouvant générer une neurotoxicité et des intoxications à l'échelle de la population. Il est ainsi démontré que le mercure a la capacité d'inhiber la production de T3, ce qui peut entraîner l'hypothyroïdie.³⁶

Une pollution au mercure est également susceptible d'impacter l'hypophyse, élément important dans la régulation des HT via la sécrétion de TSH. L'hypophyse est particulièrement sensible au rétrocontrôle par les T3 qui interagissent avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes de l'hypophyse. Ces derniers sont partenaires des récepteurs X des rétinoïdes, que la présence de mercure peut perturber avec pour corollaire de possibles effets sur le rétrocontrôle de la T3 et donc sur la production de la TSH.³⁷

■ Le perchlorate

La contamination de la majorité des eaux d'irrigation et de consommation par le perchlorate, un puissant oxydant utilisé notamment pour les airbags et le traitement des cuirs, a des conséquences importantes pour les HT car le perchlorate bloque la capture d'iode par la thyroïde en inhibant le transport sodium-iodure (NIS). Il a ainsi été observé que le perchlorate perturbe les niveaux de TSH et de T4, avec un effet accru en cas de carence en iode.³⁸

Le présent inventaire ne prétend pas à l'exhaustivité. Il n'englobe pas la totalité des substances susceptibles de perturber la production des hormones thyroïdiennes, notamment celles que l'on retrouve dans les cosmétiques et les additifs alimentaires.

6 - Diagnostic de l'hypothyroïdie fruste

Il existe de nombreux patients dans la « norme », avec une TSH comprise entre 0,3 et 4,5 mU/L (norme biologique) et des T4 comprises entre 9,03-23,22 pmol/L. Cependant, ces mêmes patients peuvent présenter les symptômes observés dans le cas de l'hypothyroïdie : fatigue, dépression, cholestérol, frilosité, surpoids, troubles du sommeil, baisse de libido, problèmes de digestion, douleurs diffuses...^{2,39}

Il ne faut donc pas considérer le dosage TSH et T4 comme uniques valeurs diagnostiques, et être très attentif aux symptômes des patients.

De plus, on peut observer des symptômes de l'hypothyroïdie chez des patients avec des T3 basses (norme biologique de T3 = 3,23-6,47 pmol/L) et des TSH et T4 dites « normales ». Ces cas peuvent être dus à de faibles conversions de T4 en T3 et/ou à une augmentation des T4 seules, ayant par exemple pour cause l'inefficacité des désiodases (responsables de la conversion des T4 en T3).^{40,41}

Ces perturbations des désiodases peuvent avoir de multiples origines :

- facteurs génétiques,
- carences nutritionnelles (sélénium, zinc),
- intoxication par métaux lourds (cadmium, plomb, mercure)
- médicaments
- excès d'œstrogènes, de cortisol, de catécholamines, de glucides
- stress (émotionnel et psychologique)
- maladies chroniques (cytokines, radicaux libres)
- altération des fonctions du foie et des reins
- pollution (herbicides et pesticides).

Le blocage de la conversion de T4 inactive en T3 active entraîne une conversion de la T4 en *reverse* T3 (inactive), qui va elle-même réguler à la baisse le récepteur nucléaire des T3, entraînant une aggravation de l'hypothyroïdie, fréquemment retrouvée dans les traitements par T4 seule (Levotyrox, L Tyroxine, Eutyrox).⁴²

Il est donc primordial d'agir sur le plan fonctionnel avant de définir une pathologie hormonale, et d'avoir recours à des traitements basés sur des hormones (T4 et T3) de synthèse.

● III - Maintien de l'homéostasie thyroïdienne à l'aide de composés bioactifs et de micronutriments

Comme nous l'avons souligné dans les précédents chapitres, les micronutriments tels que l'iode, le sélénium et le zinc sont indispensables au bon fonctionnement de la thyroïde. Un déficit des apports en micronutriments peut en effet entraîner des problèmes de production des HT, avec des conséquences néfastes, notamment sur le développement cérébral.

Nous verrons dans les paragraphes qui vont suivre comment une supplémentation adaptée en micronutriments et composés bioactifs peut efficacement rétablir un fonctionnement normal de la thyroïde.

1 - L'iode :

a) Rôle métabolique et besoins

La seule fonction physiologique connue de l'iode est son rôle dans le métabolisme thyroïdien, ce qui fait d'un apport optimal en iode un enjeu crucial. Chez un adulte en bonne santé, le corps contient de 15 à 20 mg d'iode, dont 70 à 80% sont présents dans la glande thyroïde. ⁴³

Les aliments les plus riches en iode sont les algues, les crustacés, les poissons, les œufs et les produits laitiers. ⁴⁴

Pour maintenir un bon fonctionnement de la glande thyroïde, l'apport journalier recommandé chez l'adulte doit être de 150 µg, dont 50 à 70 µg serviront à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cependant, les besoins en iode varient avec l'âge, le sexe et les circonstances physiologiques. ⁴⁵

BESOINS EN IODE : RECOMMANDATIONS OMS
De la naissance à 12 mois : 50 µg/j
De 1 à 6 ans : 90 µg/j
De 7 à 12 ans : 120 µg/j
À partir de 12 ans : 150 µg/j
Femmes enceintes, allaitement : 200 µg/j

Figure 7

Tableau récapitulatif des apports en iode recommandés par l'OMS en fonction de l'âge et des conditions physiologiques (grossesse) ⁴⁶

b) Les déficits d'apport : un problème de santé publique

Un déficit en iode ne doit pas être sous-estimé car il augmente le risque de dysfonctionnement thyroïdien (goitres, nodules, hypothyroïdie) et peut avoir des conséquences dommageables, en particulier sur le cerveau (retard mental). ^{4,47}

L'OMS considère le déficit en iode comme un problème de santé mondiale, avec près de 2 milliards d'individus (dont plus de 50% en Europe) déficitaires recensés sur une échelle allant du subdéficit à la carence profonde.^{48,49}

En France, les déficits en iode représentent aussi un problème de santé publique. En effet, selon l'enquête SUVIMAX (réalisée pendant 2 ans sur 2962 femmes âgées de 35 à 60 ans et 2117 hommes âgés de 45 à 60 ans), près de 8,5 % des hommes et 20% des femmes présentent un apport journalier inférieur à 100 µg/jour.⁵⁰

c) Dépistage par iodurie

Près de 90% de l'iode ingéré est excrété au niveau urinaire en 24h, ce dosage permettant ainsi d'évaluer l'apport récent en iode.⁵¹

Dans le cadre d'une supplémentation en iode, l'iodurie permet d'éviter les risques de surdosage en analysant régulièrement la quantité d'iode dans l'organisme.⁵²

On parle de carence légère en iode à partir d'une iodurie inférieure à 100µg/L et de carence sévère si elle est inférieure à 20 µg/L.

CARENCE IODÉE	IODURIE MÉDIANE (µg/l) (valeur atteinte par 50% de la population)
Sévère	< 20
Carence modérée	< 50
Carence légère	< 100
Normal	100-199
Risque d'hyperthyroïdisme	200-299
Risques d'effets adverses	> 300

Figure 8

Tableau récapitulatif des seuils d'iodurie et du niveau de carence en iode⁵³

En France, plus de 60% des participants de l'étude SUVIMAX présentaient une iodurie médiane inférieure au seuil physiologique de 100 µg/L. Chez les hommes, l'iodurie médiane était de 85µg/L, contre 82 µg/L chez les femmes. Près de 20% des femmes les plus âgées avaient une iodurie inférieure à 50 µg/L.⁵⁰

d) Études de supplémentation en iode et bénéfices sur la fonction thyroïdienne

Une étude de supplémentation en iode réalisée de 1995 à 2013, sur un panel de 389 910 personnes (dont 59% de femmes) âgées de 25 à 65 ans et habitant une région où les déficits en iode modérés étaient fréquents (la Tasmanie), a mis en évidence une diminution de près de 60% de l'incidence d'hypothyroïdie sur la durée de l'étude. De façon intéressante, la région où vivaient les personnes de cette étude a proposé un programme de supplémentation (à base de pain enrichi en iode) qui a permis une modulation de l'iodurie médiane de 75 µg/L (au début de l'étude) à 108 µg/L (à la fin de l'étude).⁵⁴

Dans une autre étude, un groupe de 163 femmes en surpoids et présentant des déficits en iode allant de modéré à sévère, a été supplémenté pendant 6 mois par voie orale soit en iode (200 µg/jour), soit avec un placebo. Les résultats ont montré une diminution de la TSH et une augmentation des T4. Un autre élément particulièrement intéressant de cette étude est la réduction de l'hypercholestérolémie observée chez les femmes supplémentées en iode. ⁵⁵

Enfin, la prévention des carences en iode est particulièrement importante pendant la grossesse car une femme enceinte doit couvrir les besoins de son organisme, mais aussi ceux de son fœtus qui dépend fortement de la concentration maternelle en T4 et donc du pool iodé de sa mère. ⁵⁶

L'Organisation mondiale de la santé a d'ailleurs recommandé une supplémentation systématique en iode pour les femmes enceintes car plusieurs études ont montré que ces dernières affichent une iodurie le plus souvent comprise entre 50 et 100 µg/L. ^{57,58}

2 - Le sélénium (Se)

La thyroïde est très riche en sélénium, dont la concentration est inversement associée au volume de la glande thyroïde (Cohorte Suvimax). ⁵⁹

Le sélénium assure une double fonction : il est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes avec les DIOs et il protège, avec les GPx, la glande thyroïde des dommages oxydatifs.

a) Sélénoenzymes et thyroïde

Comme vu plus haut, les **iodothyronines désiodases (DIO)** sont des sélénoenzymes qui catalysent la transformation des T4 en T3 par déiodation. Dans certaines pathologies, l'expression des DIO peut être perturbée et entraîner une hypothyroïdie. ^{60,61}

Les **glutathion peroxydases (GPx)** sont des sélénoenzymes qui possèdent une fonction d'oxydoréductase. Elles protègent les cellules du stress oxydatif en régulant la concentration en H₂O₂ produits au sein de la thyroïde pendant la biosynthèse des HT. ^{62,63}

b) Apports en sélénium

Les aliments particulièrement riches en sélénium sont : les mollusques, les crustacés, les noix du Brésil... ⁶⁴

L'apport en sélénium est particulièrement intéressant avec les levures enrichies en sélénium car la biodisponibilité du sélénium est alors estimée à plus de 90 % chez l'humain. De plus, avec ce type d'apport, le sélénium a une demi-vie plus longue dans le corps. ⁶⁵

En Europe, l'apport quotidien en sélénium est compris entre 20 et 70 µg. ⁶⁶

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANR) ont été fixés entre 50 µg et 80 µg/jour pour maintenir l'activité des sélénoprotéines chez l'adulte. ⁶⁷

Cependant, la plupart des équipes scientifiques s'accordent à dire que 100µg/j sont nécessaires à l'activité optimale des sélénoenzymes. ^{68,69}

Plusieurs essais de supplémentation par le sélénium ont été réalisés, notamment en Europe, avec de nombreux bénéfices observés sur la fonction thyroïdienne (voir Figure 9).

PATIENTS	DOSE DE SÉLÉNIUM (Se)	EFFETS OBSERVÉS	RÉFÉRENCES
Suvimax	100 µg de Se	• hypothyroïdie auto-immune • dommages à la thyroïde	59
Sujets atteints d'hypothyroïdie auto-immune	200 µg de Se	↓ Inflammation • Anticorps anti-TPO ↑ GPx ↑ TRx	70
		↓ Anticorps anti-TPO	71
Femmes enceintes euthyroïdiennes	200 µg de Se avant et après grossesse	28 % de troubles vs 48,6 % dans les non traitées. 11,7 % d'hypothyroïdie vs 20,3 %.	60
Sujets âgés	100 µg de Se /jour pendant 6 mois	↑ T3/T4 ↓ T4	72
Femmes enceintes présentant une déficience modérée en iode	60 µg de Se /jour pendant 35 semaines	TSH ↓ T4 ↓	73
Sujets euthyroïdiens (60-74 ans)	100µg, 200µg et 300µg de Se /jour pendant 5 ans	TSH ↓ T4 ↓ (dès 6 mois)	74
Femmes présentant un fonctionnement normal de la thyroïde	166 µg de Se /jour pendant 6 mois	↑ T3 ↓ T4 (dès 3 mois)	75
Sujets présentant une hypothyroïdie subclinique auto-immune	83 µg de Se /jour pendant 4 mois	↑ euthyroïdisme (31%)	76

Figure 9

Quelques essais de supplémentation par le sélénium en Europe

c) Intérêt de l'association iode/sélénium :

Sélénium et iode interagissent durant la conversion des T4 en T3. ⁷⁷

Des études ont d'ailleurs montré que des déficits en sélénium accompagnent souvent les hypothyroïdies dues aux déficits en iode. ⁷⁸

De même, des déficiences en sélénium sont couramment observées chez des sujets présentant des goitres. ⁷⁹

Une carence cumulée en iode et sélénium peut entraîner la destruction de la glande thyroïdienne, induisant la mort cellulaire par une trop forte production des H₂O₂. ^{80,81}

3 - Le zinc

Le zinc, élément- trace essentiel, est nécessaire à la fonction thyroïdienne. Il est impliqué dans la formation et l'activité de la TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) produite par l'hypothalamus, et se trouve à l'origine de la synthèse et de la libération de la TSH (Thyroid-Stimulating Hormone). Il joue de ce fait un rôle essentiel dans le maintien des taux physiologiques de T3, T4 et TSH. ⁸²

Via des récepteurs spécifiques, le zinc est également un stimulant de l'activité de la T3 active (triiodothyronine).⁸³⁻⁸⁵

L'impact des déficits d'apport et de statut en zinc dans les troubles de la fonction thyroïdienne est encore aujourd'hui sous-estimé. Dès 1998, pourtant, une forte corrélation entre TSH, T4 et taux de zinc plasmatique était décrite.⁸⁶

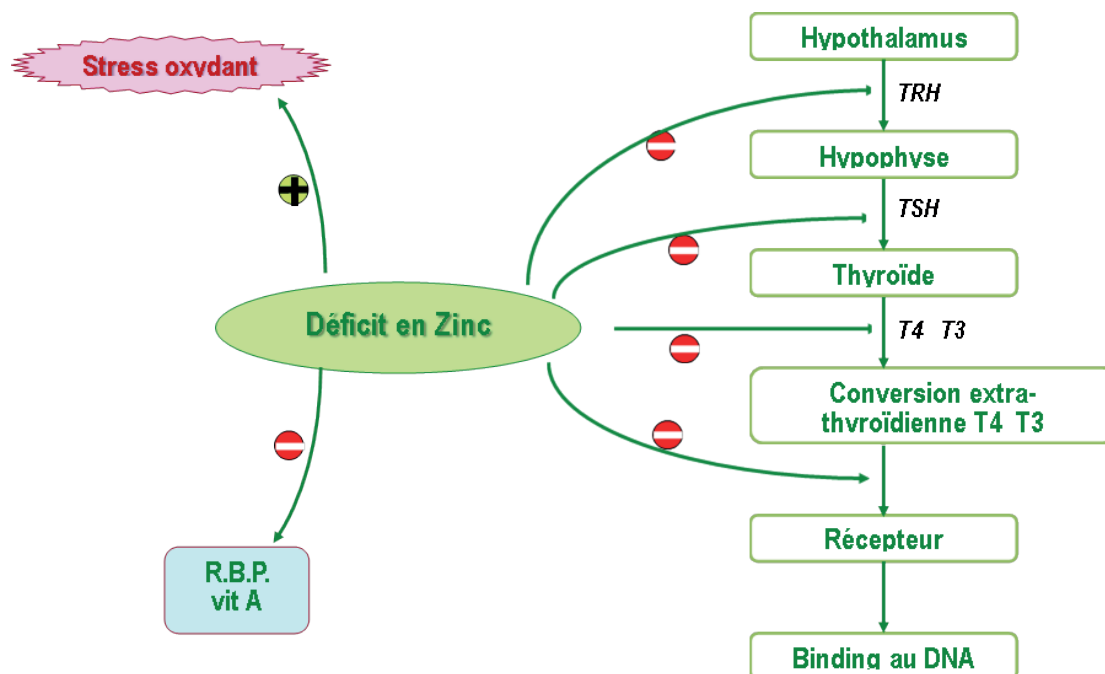


Figure 10

Conséquences d'un déficit en zinc sur les hormones thyroïdiennes
(R.B.P. = Retinol Binding Protein)

Les déficits en zinc entraînent des altérations du fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde. La carence en zinc modifie en effet l'activité de la pyroglutamylaminopeptidase (PPII), une enzyme présente dans l'hypothalamus, cruciale pour la dégradation de la TRH. Une diminution de l'activité de la PPII conduit à une augmentation de la concentration en TRH ce qui déclenchera une augmentation de la TSH.⁸⁷⁻⁸⁹

En France, les déficits d'apport et de statut (zinc plasmatique $<10.7 \mu\text{mol/L}$) s'observent principalement chez les femmes jeunes, les adolescents et les sujets âgés.⁹⁰

Les bénéfices de la supplémentation en zinc sont décrits :⁹¹⁻⁹⁴

- chez des patientes hypothyroïdiennes avec alopécie,
- chez des adultes déficients en zinc, dont les taux de T3 augmentent après supplémentation,
- chez des patients atteints de goitre après 6 mois de supplémentation,
- chez des femmes hypothyroïdiennes en surpoids.

4 - Le kaempférol

Le kaempférol est un flavonoïde présent dans de nombreuses sources alimentaires et dans *Sophora Japonica* (le sophora du Japon), dont il peut être extrait.^{95,96}

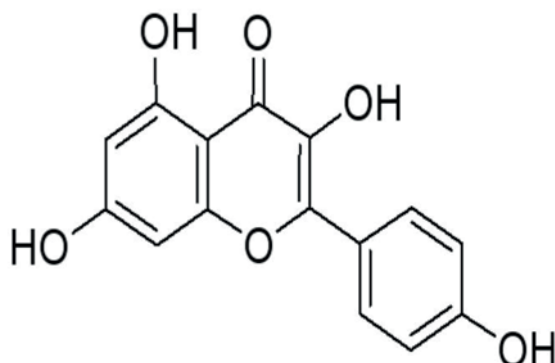


Figure 11
Structure chimique du kaempférol ⁹⁶

Le métabolisme de base et la dépense énergétique sont activés par le kaempférol. Ce dernier stimule aussi la synthèse et l'activité de l'iodothyronine-déiodinase 2 (DIO2), favorisant ainsi la production de T3.

Le traitement avec le kaempférol conduit à une augmentation de près de 30 % de la consommation d'oxygène dans les myocytes squelettiques (fibres musculaires). Ce mécanisme implique un accroissement important de la génération de l'AMPc et de l'activation de la protéine kinase.

Le gène codant pour l'iodothyronine désiodase de type II (D2), qui active la T3, répond à l'AMPc, et son activité est approximativement multipliée par trois avec le kaempférol. De plus, la demi-vie de la D2 est également augmentée de façon très importante. Cela a pour résultat de multiplier par dix l'activité de la D2 et entraîne ainsi une multiplication par 2,6 du taux de production de la T3. Cette augmentation de la production de la T3 perdure 24 heures après l'élimination du kaempférol.

Par ce mécanisme d'action, le kaempférol active une voie importante de régulation métabolique de gènes, ce qui influe positivement sur la production des hormones thyroïdiennes. ⁹⁷

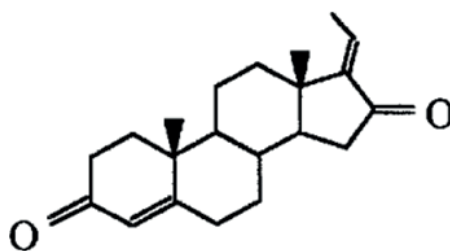
Un autre intérêt du kaempférol est son pouvoir protecteur anti-oxydant.

C'est un puissant piègeur de radicaux hydroxyles et superoxydes. ⁹⁸

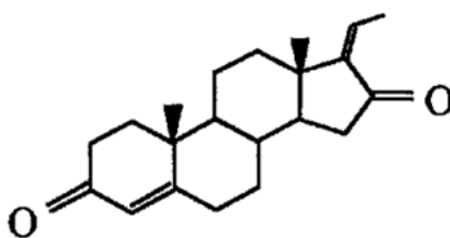
Le kaempférol préserve également les défenses endogènes antioxydantes de l'organisme en stimulant la synthèse et l'activité des enzymes antioxydantes telle que la glutathion peroxydase, qui agit au sein de la thyroïde.^{99,100}

5 - Les guggulstérone

Les guggulstérone sont des stérols provenant de la résine de *Commiphora mukul*, couramment utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires. ¹⁰¹



E-Guggulstérone



Z-Guggulstérone

Figure 12

Structures chimiques des guggulstérone ¹⁰²

Ce sont également des composés naturels hypolipémiants et des protecteurs cardiovasculaires, dont les bénéfices d'apport sont intéressants chez des patients hypothyroïdiens à haut risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont en effet montré une corrélation entre hypothyroïdie, dyslipidémies (taux élevés en cholestérol, en LDL et triglycérides) et augmentation des risques de maladies cardiovasculaires. ¹⁰³⁻¹⁰⁶

L'efficacité de la résine de *Commiphora mukul* dans la régulation de l'hypothyroïdie (augmentation des T3 et de l'activité de la déiodinase) a été démontrée sur modèle animal. ¹⁰⁷

Des études sur des modèles animaux ont montré qu'en cas d'hypothyroïdie, un apport en guggulstérone permet de restaurer l'activité de la thyroïde en augmentant la capture de l'iode et l'activité de la TPO. ¹⁰⁸

Les suppléments en guggulstérone ont des effets hypocholestérolémiants et hypolipémiants. ¹⁰⁹

De plus, les guggulstérone possèdent une structure qui leur confère une activité antioxydante. Une étude menée sur 31 patients ayant reçu un apport de 50mg (2 fois par jour) de guggulstérone pendant 24 semaines, a ainsi montré une diminution du taux global de cholestérol, de LDL et de triglycérides par rapport au groupe placebo, ainsi qu'une inhibition de la peroxydation lipidique. ¹¹⁰

En résumé, les bénéfices des apports en guggulstérone dans les troubles de la fonction thyroïdienne sont dus à plusieurs mécanismes : stimulation du fonctionnement de la thyroïde, de la conversion de T4 en T3, et régulation du stress oxydant.

● IV - Conclusion

Une supplémentation combinée en composés bioactifs et en micronutriments, proposée de façon spécifique et adaptée dans le cadre de dysfonctionnements thyroïdiens, peut représenter une alternative efficace aux traitements lourds, pas toujours adaptés et présentant un risque accru d'effets secondaires (laxatifs, régimes, antidépresseurs, diurétiques...).

ÉLÉMENTS BIOACTIFS	CIBLES D'ACTION	EFFETS BÉNÉFIQUES
IODE	- Synthèse des hormones thyroïdiennes	- Augmentation de la production de T4 et T3
SÉLÉNIUM	- Catalyse la transformation des T4 en T3 via les iodothyronines désiodases (DIO) - Régule la concentration en H_2O_2 produits au sein de la thyroïde via les glutathion peroxydases (GPx)	- Augmentation de la production de T3 - Lutte contre le stress oxydatif
ZINC	- Préservation de la PPII qui dégrade la TRH, réduisant ainsi l'augmentation de la TSH	- Régulation du fonctionnement de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde
KAEMPFÉROL	- Stimule la synthèse et l'activité de l'iodothyronine-déiodinase 2 - Inhibe l'action des ROS - Favorise l'action de la glutathion peroxydase	- Augmentation de la production de T3 - Active le métabolisme de base et la dépense énergétique - Antioxydant puissant
GUGGULSTÉRONES	- Favorisent la conversion de T4 en T3 - Empêchent la formation de radicaux hydroxyles	- Augmentation de la production de T3 - Lutte contre le stress oxydatif - Action hypolipidémiant - Protecteur cardiovasculaire

Figure 13

Tableau récapitulatif de composés bioactifs et micronutriments favorisant un fonctionnement thyroïdien normal

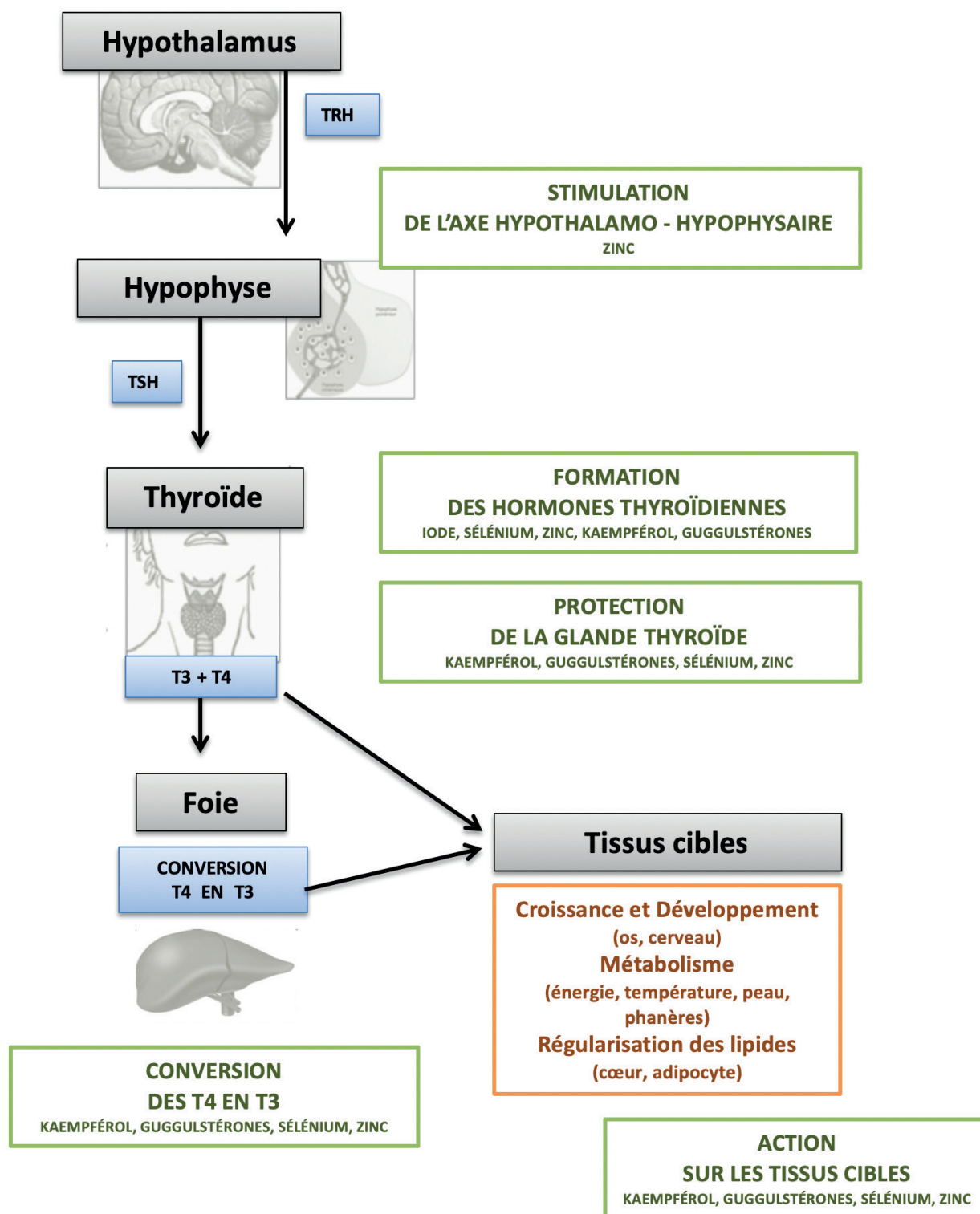


Figure 14

Schéma résumant les actions de micronutriments essentiels et de bioactifs sur les hormones thyroïdiennes ¹¹¹

● RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rayman, M. P. et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87(2), 370–378.
2. Khandelwal, D. & Tandon, N. Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Drugs*, 2012, 72(1), 17–33.
3. Taylor PN et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 14(5):301-316.
4. Carlé, A. et al. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 28(4), 465–479.
5. Wu, Q. et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(11), 4037–4047.
6. Brent, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(9), 3035–3043.
7. O’Kane, S. M. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 2018, 76(6), 418–431.
8. Da-Silva, W. S. et al. The Small Polyphenolic Molecule Kaempferol Increases Cellular Energy Expenditure and Thyroid Hormone Activation. *Diabetes*, 2007, 56(3), 767–776.
9. Kunnumakkara, A. B. et al. Googling the Guggul (Commiphora and Boswellia) for Prevention of Chronic Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9.
10. Mondal, S. et al. Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(27), 7606–7630.
11. Janelle M. Chiasera. Back to the Basics: Thyroid Gland Structure, Function and Pathology. *American Society for Clinical Laboratory Science* April 2013, 26 (2) 112-117
12. Dohán, O. et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. *Endocrine Reviews*, 2003, 24(1), 48–77.
13. De Deken, X. et al. Roles of DUOX-Mediated Hydrogen Peroxide in Metabolism, Host Defense, and Signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, 20(17), 2776–2793.
14. Taurog, A. et al. Mechanism of Simultaneous Iodination and Coupling Catalyzed by Thyroid Peroxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1996, 330(1), 24–32.
15. Dunn, J. T., & Dunn, A. D. Update on Intrathyroidal Iodine Metabolism. *Thyroid*, 2001, 11(5), 407–414.
16. Rayman, M. P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2018, 1–11.
17. McDonald, D. O., & Pearce, S. H. S. Thyroid peroxidase forms thionamide-sensitive homodimers: relevance for immunomodulation of thyroid autoimmunity. *Journal of Molecular Medicine*, 2009, 87(10), 971–980.
18. Grüters, A. et al. Screening for mutations of the human thyroid peroxidase gene in patients with congenital hypothyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 1996, 104(S 04), 121–123.
19. Di Cosmo C. et al. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion. *J Clin Invest*. 2010 Sep;120(9):3377-88.
20. Schussler, G. C. The Thyroxine-Binding Proteins. *Thyroid*, 2000, 10(2), 141–149.
21. Thomas, S. R. et al. Crystal Structure of Iodotyrosine Deiodinase, a Novel Flavoprotein Responsible for Iodide Salvage in Thyroid Glands. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(29), 19659–19667.
22. Moreno, J. C., & Visser, T. J. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 322(1-2), 91–98.
23. Larsen, P. R., & Berry, M. J. Nutritional and Hormonal Regulation of Thyroid Hormone Deiodinases. *Annual Review of Nutrition*, 1995, 15(1), 323–352.
24. Raja, K., & Mugesh, G. Remarkable Effect of Chalcogen Substitution on an Enzyme Mimetic for Deiodination of Thyroid Hormones. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(26), 7674–7678.
25. Bianco, A. C., & Kim, B. W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(10), 2571–2579.
26. Kuiper, G. G. J. M. et al. Biochemical Mechanisms of Thyroid Hormone Deiodination. *Thyroid*, 2005, 15(8), 787–798.
27. Perello, M. et al. Thyroid Hormones Selectively Regulate the Posttranslational Processing of Prothyrotropin-Releasing Hormone in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. *Endocrinology*, 2006, 147(6), 2705–2716.
28. Mullur, R. et al. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*, 2014, 94(2), 355–382.
29. Langer, P. et al. Thyroid ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere*, 2007, 69(1), 118–127.
30. Pavelka S. Metabolism of bromide and its interference with the metabolism of iodine. *Physiol Res*. 2004;53 Suppl 1:S81-90

31. Ji, K. et al. Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: Dietary sources and potential impact on thyroid hormones. *Environment International*, 2012, 45, 78–85.
32. Koeppe, E. S. et al Relationship between urinary triclosan and paraben concentrations and serum thyroid measures in NHANES 2007–2008. *Science of The Total Environment*, 2013, 445–446, 299–305.
33. Lacasaña, M. et al. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010, 243(1), 19–26
34. Meeker, J. D. & Ferguson, K. K. Relationship between Urinary Phthalate and Bisphenol A Concentrations and Serum Thyroid Measures in U.S. Adults and Adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2008. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119(10), 1396–1402.
35. Uzma N. et al. Impact of organic solvents and environmental pollutants on the physiological function in petrol filling workers. *Int J Environ Res Public Health*, 2008;5:139146
36. Ralston, N. V. C. et al. Importance of Molar Ratios in Selenium-Dependent Protection Against Methylmercury Toxicity. *Biological Trace Element Research*, 2007, 119(3), 255–268
37. Köhrle, J. et al. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews*, 2005, 26(7), 944–984
38. Blount, B. C., & Valentin-Blasini, L. Analysis of perchlorate, thiocyanate, nitrate and iodide in human amniotic fluid using ion chromatography and electrospray tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 2006, 567(1), 87–93
39. Van den Beld, A. W et al. Thyroid Hormone Concentrations, Disease, Physical Function, and Mortality in Elderly Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90(12), 6403–6409.
40. De Carvalho, G. A. et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 178(6), R231–R244.
41. Wiersinga, W. M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *European Journal of Endocrinology*, 2017, 177(6), R287–R296.
42. Taylor, P. N. et al A Review of the Clinical Consequences of Variation in Thyroid Function Within the Reference Range. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(9), 3562–3571.
43. O’Kane, S. M. et al. Micronutrients, iodine status and concentrations of thyroid hormones: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 2018, 76(6), 418–431.
44. Zimmermann, M. B. Symposium on “Geographical and geological influences on nutrition” Iodine deficiency in industrialised countries. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2009, 69(01), 133.
45. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for iodine. *EFSA J*. 2014;12:3660–3717.
46. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. WHO/NHD/01.1. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
47. Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015, 3(4), 286–295.
48. De Benoist, B. Iodine Deficiency in 2007: Global Progress since 2003. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, 29(3), 195–202.
49. Zimmermann, M. B. et al. Iodine-deficiency disorders. *The Lancet*, 2008, 372(9645), 1251–1262.
50. Valeix, P. et al. Lifestyle factors related to iodine intakes in French adults. *Public Health Nutrition*, 2009, 12(12), 2428.
51. Vejbjerg, P. et al. Estimation of Iodine Intake from Various Urinary Iodine Measurements in Population Studies. *Thyroid*, 2009, 19(11), 1281–1286.
52. König F. et al. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-hour samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J Nutr*. 2011;141:2049–54
53. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A Guide for program managers. Geneva: World Health Organization; 2008
54. Hong, A. et al. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995–2013). *Clinical Endocrinology*, 2017, 87(4), 386–393.
55. Herter-Aeberli, I. et al. Iodine Supplementation Decreases Hypercholesterolemia in Iodine-Deficient, Overweight Women: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, 2015, 145(9), 2067–2075.
56. Zimmermann, M. B. The Importance of Adequate Iodine during Pregnancy and Infancy. *Hidden Hunger*, 2016, 115, 118–124.
57. Brucker-Davis F. et al. Iodine deficiency in pregnant women in Nice area. In : In Abstracts book, 76th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Canada : Vancouver, 2004 ; 29 September-2 October.
58. Caron P. et al. Urinary excretion during normal pregnancy in healthy women living in Southwest France : Correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997 ; 7 : 749-54
59. Derumeaux H. et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:309–315.
60. Negro, R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics: Targets & Therapy*, 2008, 265–273.

61. Bianco AC et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*, 2002, 23, 38–89.
62. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function. *Br Med Bull*. 1999;55(3):658-68.
63. Köhrle, J., & Gärtner, R. Selenium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 23(6), 815–827.
64. Finley JW Bioavailability of selenium from foods. *Nutr Rev* 2006 , 64:146 –151
65. EFSA, Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission on Selenium-enriched yeast as source for selenium. *The EFSA Journal* (2008) 766, 1-43.
66. Stuss M et al. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol*. 2017;68(4):440-465.
67. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) Saisine n°2012-SA-0142 2015 : relatif à l'évaluation des apports en vitamines et minéraux issus de l'alimentation non enrichie, de l'alimentation enrichie et des compléments alimentaires dans la population française : estimation des apports usuels, des prévalences d'inadéquation et des risques de dépassement des limites de sécurité
68. Combs, G. F. et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 89(6), 1808–1814.
69. Wu, Q. et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(11), 4037–4047.
70. Duntas et al. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrin*, 2003, 148:389-93
71. Gärtner R & Gasnier BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis. *Biofactor*;2003, 19 :165-170
72. Rayman MP et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:370–378.
73. Mao, J. et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *European Journal of Nutrition*, 2014, 55(1), 55–61.
74. Winther, K. H. et al. Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population. *European Journal of Endocrinology*, 2015 , 172(6), 657–667.
75. Esposito, D. et al. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2016, 40(1), 83–89.
76. Pirola I. et al. Selenium supplementation could restore euthyroidism in subclinical hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis *Endokrynologia Polska* 2016;67(6):567-571
77. Schomburg L Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct 18;8(3):160-71.
78. Tanju Çelik et al. Iodine, copper, zinc, selenium and molybdenum levels in children aged between 6 and 12 years in the rural area with iodine deficiency and in the city center without iodine deficiency in Hatay Turk *Pediatric Ars*. 2014 Jun; 49(2): 111–116.
79. Keshteli, A. H. et al. Selenium Deficiency as a Possible Contributor of Goiter in Schoolchildren of Isfahan, Iran. *Biological Trace Element Research*, 2008, 129(1-3), 70–77.
80. Papp LV et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal*. 2007 Jul;9(7):775-806.
81. Contempre B et al. Effects of selenium deficiency on thyroid necrosis, fibrosis and proliferation: a possible role in myxoedematous cretinism. *Eur J Endocrinol*. 1995 Jul;133(1):99-109.
82. Alvarez-Salas E. et al. Mediobasal hypothalamic and adenohypophyseal TRH-degrading enzyme (PPII) is down-regulated by zinc deficiency. *Int J Develop Neuroscience*, 2015, 46, 115–124.
83. Danforth E Jr, Burger AG The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Ann Rev Nutr*, 1989, 9:201–227
84. Maret W. Zinc in Human Disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:389-414.
85. Majewask U et al. Zinc concentration in thyroid tissue and whole blood of women with different diseases of thyroid. *Biol Trace Elem Res*. 2001;80:193-199
86. Bellisola, G. et al. The TSH-Dependent Variation of the Essential Elements Iodine, Selenium and Zinc within Human Thyroid Tissues. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 1998, 12(3), 177–182.
87. Kralik A, et al Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *HormMetabRes* , 1996, 28:223–226.
88. Kucharszewski M, et al. Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2003;93(1-3):9-18.
89. Khanam S. Impact of zinc on thyroid metabolism, *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, 2018, Volume 5 Issue 1

90. Roussel AM, Berger M. Elements Trace in Traite de Nutrition Clinique , SFNEP editeur, 2016
91. Betsy A et al. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichology*, 2013, 5:40–42.
92. Maxwell C & Volpe SL, Effect of Zinc Supplementation on Thyroid Hormone Function. A Case Study of Two College Females *Ann Nutr Metab*, 2007; 51(2): 188-194.)
93. Kandhro, G. A et al. Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *ClinNutr*, 2009, 28(2), 162–168.
94. Mahmoodianfard S et al; Effects of zinc and selenium supplementation on thyroid function in overweight and obese hypothyroid female patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Am Coll Nutr*; 2015, 34(5):391-9.
95. Manach C et al Polyphenols : food sources and bioavailability *Am J Clin Nutr*, 2004 ,79 :727-747
96. Chen, A. Y., & Chen, Y. C. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chemistry*, 2013, 138(4), 2099–2107.
97. Da-Silva W. S. et al. The Small Polyphenolic Molecule Kaempferol Increases Cellular Energy Expenditure and Thyroid Hormone Activation ; *Diabetes* ,2007,56(3):767-776
98. Wang, L et al. Distinctive antioxidant and antiinflammatory effects of flavonols. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54, 9798-804.
99. Shakya, G. et al. Hepatoprotective role of kaempferol during alcohol- and Δ PUFA-induced oxidative stress. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2014, 25(1).
100. Rajendran, P. et al. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 86, 103–112.
101. Shah, R. et al. Pharmacological Properties of Guggulsterones, the Major Active Components of Gum Guggul. *Phytotherapy Research*, 2012, 26(11), 1594–1605.
102. Ikhlas, S. & Ahmad, M. Binding studies of guggulsterone-E to calf thymus DNA by multi-spectroscopic, calorimetric and molecular docking studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, 190, 402–408.
103. Chen, J. et al. Age-related change in thyroid-stimulating hormone: a cross-sectional study in healthy euthyroid population. *Endocrine Journal*. 2018
104. Biondi, B. Cardiovascular Effects of Mild Hypothyroidism. *Thyroid*, 2007, 17(7), 625–630.
105. Martin, S. S. et al. Thyroid Function, Cardiovascular Risk Factors, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017 , 102(9), 3306–3315.
106. Duntas, L. H., & Brenta, G. The Effect of Thyroid Disorders on Lipid Levels and Metabolism. *Medical Clinics of North America*, 2012, 96(2), 269–281.
107. Panda S. & Kar A. Guggulu (*Commiphora mukul*) potentially ameliorates hypothyroidism in female mice. *Phytother Res*. 2005 Jan;19(1):78-80).
108. Tripathi, Y. et al. Thyroid Stimulating Action of Z-Guggulsterone Obtained from *Commiphora mukul*. *Planta Medica*, 1984 , 50(01), 78–80.
109. Urizar NL and Moore DD. Gugulipid: a natural cholesterol-lowering agent. *Annu Rev Nutr* 2003 23: 303–313
110. Ram B Singh et al. Hypolipidemic *Commiphora Mukul* Therapy in Patients and Antioxidant Effects of as an Adjunct to Dietary with Hypercholesterolemia Cardiovascular Drugs and Therapy, 1994, Volume 8, Issue 4, pp 659–664
111. Triggiani, V. et al. Role of Iodine, Selenium and Other Micronutrients in Thyroid Function and Disorders. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2009 , 9(3), 277–294.

PHYSIOMANCE

Tironat+

À conseiller en accompagnement nutritionnel pour :

- Maintenir une production normale d'hormones thyroïdiennes

Conseil d'utilisation

1 comprimé le matin et le soir, pendant 1 mois minimum. ARSB*

*ARSB : à renouveler si besoin

Précaution d'emploi

Déconseillé en cas d'intolérance à l'iode. Ne pas consommer en cas de prise d'anticoagulants. Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement

Analyse nutritionnelle pour 2 comprimés

Extrait de Sophora japonica	500,0 mg
dont kaempférol	50,0 mg
Extrait de Commiphora mukul	300,0 mg
dont guggulstérone	7,5 mg
Extrait de fucus	100,0 mg
dont iode	150,0 µg (100 % AR**)
Sélénium	100,0 µg (182 % AR**)
Zinc	10,0 mg (100 % AR**)
Vitamine B1	1,1 mg (100 % AR**)
Vitamine B2	1,4 mg (100 % AR**)
Vitamine B3	16,0 mg (100 % AR**)
Vitamine B5	6,0 mg (100 % AR**)
Vitamine B6	1,4 mg (100 % AR**)
Vitamine B8	50,0 µg (100 % AR**)
Vitamine B9	200,0 µg (100 % AR**)
Vitamine B12	2,5 µg (100 % AR**)
Vitamine C	80,0 mg (100 % AR**)
Vitamine D3 naturelle	5,0 µg (100 % AR**)
Vitamine E naturelle	12,0 mg (100 % AR**)

**AR : Apports de Référence

Conditionnements - Références

PHY352 - 60 comprimés

ACL 3760269950658 - CNK 3763-521

PHY353 - 180 comprimés

ACL 3760269950641 - CNK 3763-539



INSTITUT EUROPÉEN
DE PHYSIONUTRITION ET DE PHYTOTHÉRAPIE
12/14 rond-point des Champs-Élysées - 75008 PARIS
www.iepp-eu.com - info@iepp-eu.com
Tél : +33 (0)1 53 53 14 08

IEPP | INSTITUT EUROPÉEN
DE PHYSIONUTRITION
ET DE PHYTOTHÉRAPIE



VDOC934