

Le rôle du sélénium

Phyllis G. Paterson, Ph.D.
professeure agrégée de nutrition, University of Saskatchewan

Introduction

Le sélénium (Se) est un oligo-élément essentiel qui apporte une contribution importante à la santé humaine. Sous sa forme sélénocystéine, le Se est requis par un nombre considérable de sélénoprotéines¹. Bon nombre d'entre elles ont un effet catalyseur actif sur les processus de redox en utilisant la sélénocystéine au site actif comme donneur d'électron^{1,2}. L'exemple classique est la réduction du peroxyde d'oxygène et d'hydroperoxydes organiques par la famille des glutathion-peroxydases dépendant du Se². La thioredoxine réductase est une famille d'oxydoréductases dépendant du NADPH qui, de concert avec la thioredoxine, réduit les ribonucléotides en déoxyribonucléotides, maintient l'équilibre redox dans les cellules, régularise l'activité des facteurs de transcription et des enzymes, et joue des rôles importants dans les signaux de transduction et dans la défense contre le stress oxydant³. La désiodinase de l'iodethyronine génère un activité hormonale thyroïdiennes à partir d'un précurseur inactif⁴. Il existe une hiérarchie parmi les sélénoprotéines qui fait que, en situation de carence, le Se est fourni de façon préférentielle à l'expression de sélénoprotéines spécifiques². Une régulation additionnelle permet de maintenir des sélénoprotéines dans certains tissus aux dépens d'autres².

Les nombreuses fonctions redox exercées par les sélénoprotéines présentent un mécanisme commun selon lequel un bilan suboptimal en Se peut jouer un rôle dans beaucoup de maladies dont la pathologie comprend une augmentation des espèces réactives de l'oxygène générées qui surchargent les capacités de défense antioxydantes. Dans certains cas, le Se exerce des fonctions additionnelles. En plus des maladies dont il est question dans les paragraphes qui suivent, le Se peut aussi avoir une influence sur la reproduction, l'humeur, la fonction thyroïdiennes, l'arthrite, la pancréatite et l'asthme (voir la référence⁴). On est toujours aux premiers stades de compréhension du métabolisme unique du Se dans le cerveau, mais nous pourrions éventuellement établir des liens entre le Se et certains troubles cérébraux (voir la référence⁴).

Bilan en Se et santé

Comme le Se entre dans la chaîne alimentaire par les plantes, qui le tirent du sol, l'apport alimentaire en Se varie d'un lieu géographique à un autre⁵. L'apport en Se dépend également des pratiques agronomiques, sans oublier la disponibilité des aliments et des préférences⁶. Le taux quotidien recommandé (TOR) de Se a été récemment mis à jour par l'Institut de médecine. Il est maintenant de 55 µg pour les adultes, homme ou femme, ce qui permet l'expression maximale des sélénoenzymes⁶. L'estimation de la répartition de la prévalence des faibles bilans en Se par pays porte à croire que beaucoup de gens dans le monde présentent une expression limitée de 1 sélénoenzyme ou plus, suggérant une carence subclinique en Se⁷ (Tableau 1). La maladie de Keshan apparue en Chine n'est qu'un des nombreux exemples de manifestation clinique (cardiomyopathie) liée directement à un faible bilan en Se et à un cofacteur, peut-être des virus ARN⁸. Il reste à prouver de façon concluante qu'une carence subclinique en Se confère un risque de maladie. Toutefois, même chez les populations à faible risque comme en Amérique du Nord, certaines situations cliniques peuvent entraîner des carences secondaires en Se. Dans d'autres cas, comme en prévention de cancer, il peut être nécessaire d'appliquer un apport alimentaire en Se plus élevé que le besoin pour remédier à une carence.

Fonction immunitaire

La fonction du Se visant à retirer les espèces réactives de l'oxygène contribue à ses effets inflammatoires. On a rapporté qu'une carence en Se peut causer une déficience d'immunité à médiation cellulaire et de la fonction de cellule B. D'autre part, la supplémentation en Se favorise la réponse lymphocytaire à la stimulation antigène et fait augmenter l'aptitude de développement en lymphocytes cytotoxiques et de destruction de cellules tuméfiées. L'activité destructrice naturelle des cellules est aussi amplifiée (voir^{9,10}). La quantité de Se requise pour obtenir un bénéfice immunitaire maximal est incertaine, mais une dose de 200 µg/j de sélenite de sodium (91 µg Se) donnée à des personnes dont les besoins en Se étaient comblés a démontré des bénéfices⁸.

Il est particulièrement intéressant de constater les liens entre les bilans en Se et le développement d'infections virales spécifiques. Lors d'études faites chez des animaux, une déficience en Se chez l'hôte favorise le taux de mutation du génome viral, qui a poussé une souche bénigne du virus Coxsackie à devenir virulente et à induire la myocardite^{9,10}. Comme le virus Coxsackie peut être le cofacteur requis au Se dans le développement de la maladie Keshan, ces données peuvent revêtir une signification clinique d'importance¹¹. La mutation du génome viral de l'influenza A est également favorisée par une déficience en Se, avec un changement phénotypique à la virulence¹². Une fois la mutation survenue, les animaux dont le bilan en Se est adéquat sont susceptibles à la souche virulente^{9,10}. Ces données laissent sous-entendre qu'un bilan faible en Se peut contribuer à l'émergence de nouvelles souches virales.

Nous disposons de preuves considérables pour établir un lien entre le Se et l'infection au VIH. Les concentrations plasmatiques de Se augmentent de façon parallèle à la perte de lymphocytes T auxiliaires CD4¹³, et les patients souffrant du VIH qui présentent une carence en Se sont presque 20 fois plus susceptibles de décéder des causes liées au VIH¹². Le Se *in vitro* peut réduire l'activité oxydante du stress, moduler la synthèse de la cytokine, améliorer la prolifération et la différenciation des lymphocytes T, et réduire la réplication de VIH-1 induit par la cytokine¹³. Au moins deux essais bien contrôlés sont en cours pour déterminer si oui ou non la supplémentation en Se peut ralentir la progression de la maladie du VIH¹⁴.

Cancer

Le lien entre le Se et le risque de cancer est particulièrement fort, tel que démontré par des preuves convergantes tirées d'études cliniques, épidémiologiques et expérimentales¹⁴. Beaucoup d'études effectuées chez des animaux ont démontré que des apports en Se en excès des besoins nutritionnels peuvent inhibiter la formation de tumeurs, et on a décelé dans certaines études épidémiologiques, mais non dans toutes, une relation inverse entre le bilan en Se et le risque de cancer (voir¹⁵). Le Nutritional Prevention of Cancer Trial^{15,16}, un essai randomisé en double insu et contrôlé avec placebo, a démontré que 200 µg de Se/j sous forme de levure enrichie de Se fournie à des sujets non déficients pouvait faire diminuer l'incidence de cancers totale, colo-rectal, des poumons et de la prostate, de même que faire diminuer le taux de mortalité due au cancer en général et des poumons. Ces résultats doivent être confirmés car le concept expérimental de ces études n'était pas établi pour les résultats secondaires. Le risque pour les résultats primaires, les cellules

cancéreuses de la peau qui sont récurrentes et basales ou squameuses, n'a pas été altéré. Raich et al.¹⁷ ont passé en revue les quelques autres essais sur la supplémentation en Se qui, dans la plupart des cas, ont montré des résultats bénéfiques.

Le Se semble se présenter de deux façons dans le risque de cancer. La première façon met en cause la correction d'une déficience en Se avec une augmentation de l'expression des sélénoprotéines, qui protègent contre les espèces réactives de l'oxygène dans les premières phases de cancer¹⁴. La deuxième façon met en cause une supplémentation en Se au-delà des besoins nutritionnels et elle est plus susceptible d'offrir une protection contre la progression de tumeur en favorisant la surveillance immunitaire, en altérant le métabolisme carcinogène, en faisant diminuer la prolifération des cellules, en favorisant l'apoptose, et en supprimant la néo-angiogenèse de la tumeur¹⁴. Comme le taux de Se requis dans ce cas est plus élevé que celui de l'expression maximale des sélénoprotéines connues, d'autres mécanismes cellulaires doivent être responsables. On croit ces effets anticarcinogènes attribués à la production de métabolites Se spécifiques¹⁴. Bien que des études chez les animaux ont eu recours à des apports au moins 10 fois plus élevés que les besoins nutritifs, Combs¹⁴ a estimé qu'avec des apports de formes organiques variées en Se, le risque de cancer peut être réduit lorsque les taux plasmatiques en Se s'élèvent au-dessus d'environ 120 µg/L. Ce résultat peut être atteint avec un apport en Se environ deux fois plus élevé que le taux quotidien recommandé actuel.

Deux essais contrôlés d'envergure portant sur la supplémentation en Se débutent actuellement au Canada et aux États-Unis. S'ils démontrent une baisse de l'incidence de cancer et de mortalité, les bienfaits du Se dans la prévention des cancers du poumon et de la prostate seront plus fermement établis¹⁷. Nous aurons besoin d'autres essais chez les populations à risque d'autre forme de cancer, incluant le cancer du sein. Comme le Se est un élément toxique où la frontière entre toxicité et déficience est relativement mince, les doses doivent être établies avec soin et le suivi doit être effectué pour déceler la surdose. La dose de 200 µg/j de Se utilisée dans l'essai Nutritional Prevention of Cancer Trial demeure dans les limites sécuritaires de supplémentation à long terme, mais les données portant sur la sécurité et l'efficacité chez l'humain pour d'autres types de suppléments de Se sont plutôt limitées¹⁷. On tente actuellement de mettre au point des formes de suppléments en Se qui offrent un taux efficacité-toxicité amélioré¹⁷. L'apport maximal tolérable, l'apport nutritif quotidien le plus élevé sans poser de risque d'effet adverse sur la santé chez la plupart des sujets de la population en général, a été fixé à 400 µg de Se pour les adultes¹⁸. Toutefois, des doses plus élevées peuvent faire l'objet de tests dans le cadre d'essais cliniques bien contrôlés avec surveillance adéquate¹⁹.

Maladie critique

Il est courant de trouver de faibles concentrations plasmatiques de Se chez les patients qui sont aux soins intensifs; elles sont liées à des taux plus élevés de pneumonie associée aux ventilateurs, à des défaillances de systèmes organiques et à la mortalité¹⁸. Des taux réduits de Se plasmatique peuvent entraîner une hémodilution, des besoins accrus d'élever la régulation des moyens de défense antioxydante, et des pertes des suites d'hémorragie et de drains¹⁹. Un autre facteur d'importance est sans doute la redistribution qui suit la fixation de

Se à certains tissus¹⁸. Berger et al.¹⁹ ont rapporté un équilibre négatif en Se les jours 5 et 7 suivant un traumatisme majeur, en dépit de supplémentation intraveineuse en Se de 62 µg/j. Les patients souffrant de syndrome de réponse inflammatoire systémique qui ont reçu un supplément de 535 µg de Se/j ont démontré une normalisation du Se sérique et de l'activité du glutathion-peroxydase en plus de certains résultats cliniques bénéfiques²⁰. Comme il s'agissait d'une petite étude randomisée sans insu, il sera nécessaire d'apporter des preuves supplémentaires, recueillies auprès d'un plus large bassin. Des résultats récents des plus intéressants portent à croire que 500 µg de Se/j administrés peu après un traumatisme provoque une normalisation post-traumatique modestement plus rapide du métabolisme de l'hormone thyroïdienne²¹. Toutefois, il faut étudier de larges bassins de patients, et la sagesse de corriger des altérations de l'hormone thyroïdienne chez des patients dont l'état critique demeure incertain²¹.

Maladies cardiovasculaires et ACV

Des études épidémiologiques se sont penchées sur le rôle du Se dans la protection contre les maladies cardiovasculaires, pour donner des résultats tant positifs que négatifs. On réfère le lecteur au sommaire de Rayman¹ pour obtenir de plus amples détails. Il a été avancé que certaines divergences résultent du fait que l'effet du Se dans ce contexte n'est important que chez les populations qui présentent un faible bilan en Se¹.

Le Se peut également jouer un rôle préventif contre les ACV et influencer les taux de mortalité et d'invalidité qui y sont associés, mais il faut encore beaucoup plus de preuves avant de se prononcer. Dans une étude prospective chez des hommes finlandais, on a associé de faibles taux sériques de Se à une augmentation du risque d'ACV de 3,7 plus élevée²². Aux Pays-Bas, une étude prospective n'a pu déceler de concentrations sériques de Se plus faibles, de façon significative, chez des personnes décédées à la suite d'un ACV²³. La portée des deux études a été limitée par une faible quantité d'événements cérébrovasculaires.

Jusqu'à quel point le Se pourrait-il modifier la portée des dommages cérébraux causés par un ACV? Comme le cerveau est mieux capable de retenir le Se aux dépens d'autres tissus⁴, on a assumé jusqu'à récemment qu'il est relativement protégé lorsque les quantités de Se sont limitées. Toutefois, nous devons ré-examiner cette hypothèse, en considérant les plus récentes sélénoprotéines, la thioredoxine réductase, les sélénoprotéines P, et les sélénoprotéines W, car celles-ci semblent jouer des rôles plus critiques dans le cerveau⁴. Les réponses sont également susceptibles à des variations selon la région du cerveau étudiée⁴. Les effets d'un bilan en Se peuvent également s'exercer sur l'endothélium microvasculaire au lieu du parenchyme cérébral. La complexe cascade des événements pathophysiologiques qui causent la mort des cellules cérébrales à la suite d'un ACV comprend la production d'espèces réactives d'oxygène qui saturent le système de défense contre les antioxydants^{24,25}. En somme, il survient une

régulation à la hausse des cytokines et chémokines pro-inflammatoires, et une adhésion moléculaire, avec adhésion de leukocytes et transmigration de l'endothélium jusqu'à la région touchée du cerveau, ce qui cause des dommages secondaires au cerveau²⁶. Le Se peut modifier la réponse inflammatoire *in vitro* en altérant les molécules clés qui contrôlent ces événements^{27,28}. Une carence en Se favorise l'adhérence des neutrophiles aux cellules endothéliales²⁹. Ces résultats doivent être reportés en milieu *in vivo*.

Conclusions

Nous sommes toujours aux premiers stades de compréhension pour savoir si la supplémentation en Se a sa place dans la prévention ou le traitement de maladies. Nous disposons d'un nombre limité d'essais cliniques pour tirer nos conclusions. On estime qu'une carence subclinique en Se touche une quantité considérable de la population mondiale. La question cruciale reste à savoir si le

Se donne du potentiel aux maladies virales et favorise le stress oxydatif associé aux maladies infectieuses, inflammatoires et chroniques. Même en Amérique du Nord, où le risque de carence en Se est faible chez la population en général, il existe des circonstances cliniques pouvant induire une carence secondaire en Se. Il semble également que le Se peut remplir des rôles dans certaines maladies, qui requièrent des apports au-dessus des besoins nutritionnels recommandés. En se tournant vers l'avenir, les études de mécanisme doivent aller de pair avec les essais cliniques pour bien comprendre les mécanismes spécifiques utilisés par le Se pour exercer toute action bénéfique sur la santé. En attendant les résultats d'un bon nombre d'essais cliniques, la population adulte en général devrait viser à maintenir un apport régulier de 55 µg/j pour assurer une expression maximale des sélénoprotéines. Comme le Se est un minéral au potentiel toxique, l'apport chez l'adulte en provenance de toutes les sources ne devrait pas dépasser 400 µg par jour.

Tableau 1. Estimation de la répartition de la prévalence de faibles bilans en sélénium fondée sur les taux sanguins rapportés de sélénium**

Catégorie de prévalence*	Pays			
Élevée (>50 %)	Autriche	Allemagne	Irlande du Nord	Pologne
	Bulgarie	Grèce	Slovaquie	Espagne
	Chili	Hongrie	Ouzbékistan	Républiques de l'ancienne Yougoslavie
	Chine	Jamaïque	Zambie	
	Cuba	Nouvelle-Zélande		
	République tchèque	Niger		
	Estonie	Nigéria		
Moyenne (10-50 %)	Australie	Inde	Suisse	Taiwan
	Belgique	Italie	Turquie	Vénézuela
	Bolivie	Mexique		
	Danemark	Portugal		
	Angleterre	Russie		
	France	Suède		
Faible (<10 %)	Burundi	Irlande	Écosse	États-Unis
	Canada	Japon	Coins du Zaire	
	Egypte	Corée		
	Finlande	Norvège		

*En se basant sur des fréquences de concentrations sériques ou plasmatiques de Se <70 mg/L

**Ce tableau a été imprimé à partir de : Combs Jr. GF. Selenium in global food systems. Br J Nutr 2001; 85: 517-547, avec la permission du Dr GF Combs Jr.

La Revue Whitehall-Robins est une publication de Whitehall-Robins qui aborde les questions d'actualité reliées à la place des vitamines et des minéraux dans la prévention de la maladie et la promotion de la santé. Des exemplaires gratuits du document sont distribués aux professionnels de la santé qui s'intéressent à la nutrition.

Rédaction : Whitehall-Robins Inc.

Pour nous faire parvenir des commentaires ou

faire ajouter son nom à la liste d'envoi de

La Revue Whitehall-Robins, prière d'écrire

à l'adresse suivante :

La rédaction, La Revue Whitehall-Robins,

5975 Whittle Rd

Mississauga, Ontario L4Z 3M6



NOUS VOUS TRAITONS AVEC SOIN

© 2002-Août. On peut reproduire des extraits de ce document, à condition d'en mentionner la source.

- Références**
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet 2000; 356: 233-241.
 - Behne D., Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins. Annu Rev Nutr 2001; 21: 453-473.
 - Nordberg J., Arnér ESI. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med 2001; 31: 1287-1312.
 - Whanger PD. Selenium and the brain: A review. Nutr Neurosci 2001; 4: 81-97.
 - Combs Jr. GF. Selenium in global food systems. Br J Nutr 2001; 85: 517-547.
 - Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. 2000, Washington, D.C.: National Academy Press.
 - Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. J Leukoc Biol 2002; 71: 16-32.
 - Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW. Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. Biol Trace Elem Res 1994; 41: 103-114.
 - Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. Nat Med 1995; 1: 433-436.
 - Beck MA. Nutritionally induced oxidative stress: effect on viral disease. Am J Clin Nutr 2000; 71(suppl): 1676S-1679S.
 - Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffriñ EI. Host nutritional selenium status as a driving force for influenza virus mutations. FASEB J 2001; 15: 1846-1848.
 - Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Zhang G. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir 1997; 15: 370-374.
 - Baum MK, Miguez-Burbano MJ, Campa A, Shor-Posner G. Selenium and interleukins in persons infected with Human Immunodeficiency Virus Type I. J Infect Dis 2000; 182 (Suppl): S69-S73.
 - Combs Jr. GF, Clark LC, Turnbull BW. An analysis of cancer prevention by selenium. Biofactors 2001; 14: 153-159.
 - Clark LC, Combs Jr. GF, Turnbull BW, Slatte EH. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. JAMA 1996; 276: 1957-1963.
 - Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs Jr. GF. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol 1998; 81: 730-734.
 - Raich PC, Lü I, Thompson HI, Combs Jr. GF. Selenium in cancer prevention: Clinical issues and implications. Cancer Invest 2001; 19: 540-553.
 - Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. Crit Care Med 1998; 26: 1536-1544.
 - Berger MM, Cavadiña C, Chiolero R, Dirren H, Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. J Trauma 1996; 40: 103-109.
 - Angstwurm MWA, Schottendorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. Crit Care Med 1999; 27: 1807-1813.
 - Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A, Rey F. Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis: a placebo-controlled trial. Intensive Care Med 2001; 27: 91-100.
 - Virtamo J, Valkonen H, Althan G, Punar S. Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke. Am J Epidemiol 1985; 122: 276-282.
 - Kok FJ, de Brujin AM, Vermeeren R, Hofman A. Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. Am J Clin Nutr 1987; 45: 462-468.
 - Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci 1999; 22: 391-397.
 - Juurlink BHJ, Sweeney MI. Mechanisms that result in damage during and following cerebral ischemia. Neurosci Biobehav Rev 1997; 21: 121-128.
 - Zelop C, Hallenbeck JM, Iadecola C. Inflammation and stroke: Putative role for cytokines, adhesion molecules, and iNOS in brain response to ischemia. Brain Pathol 2000; 10: 95-112.
 - Brigelius-Flohé R, Friedrichs B, Maurer S, Schultz M. Interleukin-1-induced nuclear factor κB activation is inhibited by overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in a human endothelial cell line. Biochem J 1997; 328: 199-203.
 - Horváthová M, Jahnová E, Gazdik F. Effect of selenium supplementation in asthmatic subjects on the expression of endothelial cell adhesion molecules in culture. Biol Trace Elel Res 1999; 69: 15-26.
 - Maddox JF, Aherne KM, Reddy CC, Sordillo LM. Increased neutrophil adherence and adhesion molecule mRNA expression in endothelial cells during selenium deficiency. J Leukoc Biol 1999; 65: 658-664.