



**HAL**  
open science

# Les carences humaines en sélénium : clinique et relations épidémiologiques : éléments de pathogénie

Dominique Salino

► **To cite this version:**

Dominique Salino. Les carences humaines en sélénium : clinique et relations épidémiologiques : éléments de pathogénie. Médecine humaine et pathologie. 1982. dumas-01282249

**HAL Id: dumas-01282249**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01282249v1>**

Submitted on 3 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE ET PHARMACIE

2<sup>e</sup> Exemple

Domaine de LA MERCI  
LA TRONCHE

ANNEE 1982

N° D'ORDRE :

155

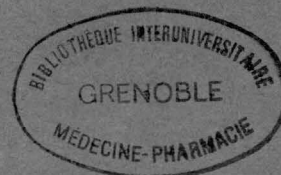
LES CARENCES HUMAINES EN SELENIUM  
CLINIQUE ET RELATIONS EPIDEMIOLOGIQUES ;  
ELEMENTS DE PATHOGENIE

T H E S E

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE,  
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE DIPLOME D'ETAT.

par

M. Dominique SALINO  
Docteur ès Sciences Economiques  
né le 2 mai 1951  
à Annecy le Vieux



Cette thèse sera soutenue publiquement le 19 novembre 1982  
devant M. le Professeur MICOUD, Président du Jury  
et MM. les Professeurs GUIGNIER  
GIRARDET

MR. A. FAVIER



115 013837 6

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE ET PHARMACIE

Domaine de LA MERCI  
LA TRONCHE

ANNEE 1982

N° D'ORDRE : 155

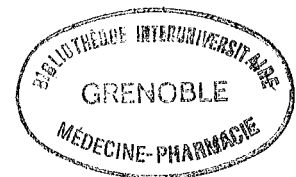
LES CARENCES HUMAINES EN SELENIUM  
CLINIQUE ET RELATIONS EPIDEMIOLOGIQUES ;  
ELEMENTS DE PATHOGENIE

T H E S E

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE,  
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE DIPLOME D'ETAT.

par

M. Dominique SALINO  
Docteur ès Sciences Economiques  
né le 2 mai 1951  
à Annecy le Vieux



Cette thèse sera soutenue publiquement le 19 novembre 1982  
devant M. le Professeur MICOUD, Président du Jury  
et MM. les Professeurs GUIGNIER  
GIRARDET

MR. A. FAVIER

- PROFESSEURS TITULAIRES

MM. AMBLARD Pierre	Clinique de Dermatologie
AMBROISE-THOMAS Pierre	Parasitologie
BEAUDOING André	Clinique de Pédiatrie et Puériculture
BEZES Henri	Clinique Chirurgicale et Traumatologie
BONNET Jean-Louis	Clinique Ophtalmologique
BONNET-EYMARD Joseph	Clinique Hépato-Gastro-Entérologique
BOUCHET Yves	Anatomie et Organogénèse
BUTEL Jean	Orthopédie
CABANEL Guy	Clinique Rhumatologique et Hydrologique
CAU Gabriel	Médecine Légale et Toxicologie
CHAMPETIER Jean	Anatomie topographique et appliquée
CHARACHON Robert	Clinique O.R.L.
CHATEAU Robert	Clinique Neurologique
COUDERC Pierre	Anatomie Pathologique
DELORMAS Pierre	Pneumo-Phtisiologie
DENIS Bernard	Clinique Cardiologique
FAURE Jacques	Médecine Légale
GAVEND Michel	Pharmacologie
GEINDRE Michel	Radiologie
HOLLARD Daniel	Clinique Hématologique
LATREILLE René	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
LE NOC Pierre	Bactério-Virologie
MALINAS Yves	Clinique Obstétricale
MICOUD Max	Clinique médicale et des maladies infectieuses
MOURIQUAND Claude	Histologie
PERRET Jean	Séméiologie Médicale
RACHAIL Michel	Clinique Médicale B
REVOL Michel	Urologie
DE ROUGEMONT Jacques	Neuro-Chirurgie
SARRAZIN Roger	Clinique Chirurgicale B
TANCHE Maurice	Physiologie
VERAIN André	Biophysique
VIGNAIS Pierre	Biochimie

- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BARGE Michel	Neuro-Chirurgie
BOST Michel	Pédiatrie
BOUCHARLAT Jacques	Psychiatrie
CHAMBAZ Edmond	Biochimie
COLOMB Maurice	Biochimie
COULOMB Max	Radiologie
ETERRADOSSI Jacqueline (Mme)	Physiologie
GROULADE Joseph	Biochimie
HUGONOT Robert	Médecine Interne
JALBERT Pierre	Histologie-Génétique
MAGNIN Robert	Hygiène
PHELIP Xavier	Rhumatologie
RACINET Claude	Gynécologie-Obstétrique
REYMOND Jean-Charles	Chirurgie Générale
STIEGLITZ Paul	Anesthésiologie
VROUSOS Constantin	Radiothérapie

**- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

MM. BACHELOT Yvan	Endocrinologie
BENABID Alim Louis	Médecine et Chirurgie Expérimentale et Comparées
BERNARD Pierre	Gynécologie-Obstétrique
BRAMBILLA Christian	Pneumo-Phtisiologie
CONTAMIN Charles	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
CORDONNIER Daniel	Néphrologie
CROUZET Guy	Radiologie
DEBRU Jean-Luc	Médecine Interne
DUPRE Alain	Chirurgie Générale
DYON Jean-François	Chirurgie Infantile
FAURE Claude	Anatomie et Organogénèse
FAURE Gilbert	Urologie
FLOYRAC Roger	Biophysique
FOURNET Jacques	Hépto-Gastro-Entérologie
FRANCO Alain	Médecine Interne
GIRARDET Pierre	Anesthésiologie
GUIDICELLI Henri	Chirurgie Générale
GUIGNIER Michel	Thérapeutique
JUNIEN-LAVILLAURROY Claude	O.R.L.
KOLODIE Lucien	Hématologie Biologique
LETOUBLON Christian	Chirurgie Générale
MALLION Jean-Michel	Médecine du travail
MASSOT Christian	Médecine Interne
MOUILLON Michel	Ophthalmologie
PARAMELLE Bernard	Pneumologie
RAMBAUD Pierre	Pédiatrie
RAPHAEL Bernard	Stomatologie
SCHAERER René	Cancérologie
SEIGNEURIN Jean-Marie	Bactériologie-Virologie
SELE Bernard	Histologie-Embryologie
SOTTO Jean-Jacques	Hématologie
STOEBNER Pierre	Anatomie Pathologique

-----

## PREAMBULE

Toutes les années, la connaissance en matière de nutrition et d'oligo-éléments progresse.

Cette thèse s'efforce de faire le point sur les carences humaines en sélénium en 1982.

Si la liste des maladies associées à une telle carence fait l'objet d'un savoir relativement fin, le métabolisme du sélénium recèle quelques curiosités méritant attention : son implication dans une enzyme, la Glutathion Peroxydase (GSH Px), ne résoud presque aucun problème pathogénique.

Nous discuterons successivement : les maladies associées aux carences séléniées, le métabolisme du sélénium, la GSH Px et ses substrats pour en comprendre le rôle. Puis, dans un dernier temps nous discuterons de la pathogénie avant de conclure sur l'intérêt de cet élément en pathologie humaine et sur quelques perspectives de recherche.

Je souhaite préciser fermement que si le sélénium est associé à un certain nombre de manifestations morbides, il n'est pas une panacée que l'on peut prescrire sans risques. D'autre part, de nombreuses entités morbides décrites ici sont plurifactorielles, et j'ai évité de discuter d'autres facteurs car ils appartiennent au fonds commun de la science et cette discussion n'aurait fait qu'alourdir le texte.

Enfin, et c'est un regret que je n'exprimerai qu'une fois, dans la plupart des publications, rien n'exclut des polycarences.

Je voudrais remercier Mr le Pr Micoud et Mr le Pr Guignier de m'avoir permis d'entreprendre une thèse à ce sujet, et de m'avoir soutenu dans cette tâche.

A. Favier a toujours répondu avec patience à toutes mes questions sur la biochimie, et son article (86) fût au début de ce travail une aide précieuse.

J'adresse mes remerciements aux personnes ou institutions suivantes qui ont contribué à rendre ce travail possible, agréable voire exact : Ambassade de France en Chine et Académie Chinoise des Sciences (documentation) ; Ming You, J Muttel, Hui-Min Sun, Yi Shu Wang, E Schiebel (traductions) ; Patricia Pouzol, Christiane Sierro et Messieurs Amossé, Drouet, Fourcy, B Polack pour leur lecture du manuscrit ou leurs conseils, Pierre Salino pour ses dessins et Marie-Claire Galéa pour la dactylographie.

## INTRODUCTION

"Il est vrai que par ces montagnes les voyageurs n'osent point aller avec d'autres bêtes que natives du pays car il y pousse certaine herbe empoisonnée telle que si les bêtes en mangent, elles perdent leurs sabots ; mais les animaux nés dans le pays reconnaissent cette herbe et s'abstiennent d'en brouter ..." (241).

Cette citation est extraite du récit de voyage de Marco Polo, écrit vers 1298. C'est également la première mention dans la littérature des effets toxiques du sélénium, les mieux connus.

Le tableau suivant situe la chronologie des connaissances sur le sélénium en biologie et médecine.

### TABLEAU I

#### Le calendrier du sélénium

1298	Marco Polo : description de la sélérose aiguë animale.
1560	Description de cas de sélérose chronique humaine et animale en Amérique du Sud.
1817	Isolement du sélénium par Berzelius.
1857	Description par Madison à Fort Randall (Missouri) de l'"alkali disease", sélérose chronique animale.
Hiver 1907-1908	Description de la sélérose aiguë animale "Blind Staggers" à l'occasion d'intoxications dans le Wyoming.
1934	"L'alkali disease" est rapportée au sélénium par Franke.
1935	Publication du concept de plantes séléniifères par Beath.
1857	Schwartz et Foltz prouvent le caractère indispensable du sélénium pour les animaux.
1973	Rotruck et Coll prouvent l'implication du sélénium dans la Glutathion Peroxydase.
1979	Description d'un syndrome musculaire lié au sélénium. Description de la maladie du Keshan.
1981	Publication de 2 cas occidentaux de maladie du Keshan

### TABLEAU II

#### Sélénium : caractéristiques physico-chimiques

Numéro atomique	34
Masse atomique	78,96
Degrès d'oxydation	6, 4, -2
Point de fusion	217°C
Point d'ébullition	685°C
Masse volumique	4,79g/cm <sup>3</sup>
Groupe VI A de la classification périodique, avec l'oxygène, le soufre, le tellure et le polonium ; chimiquement proche du tellure et du soufre.	



Sous forme solide, le sélénium est soit gris, et il est alors semi-conducteur, soit rouge.

Les isotopes naturels se répartissent de la façon suivante (87) :

TABLEAU III  
Les isotopes naturels du sélénium

Isotope	%	Isotope	%
74	0,87	78	23,52
76	9,02	80	49,82
77	7,58	82	9,19

Le  $^{75}\text{Se}$  est un isotope stable artificiel.

Il est rarement présent dans les roches à des quantités métallurgiques, et il existe peu de minerais de sélénium. Par contre, il est fréquemment associé au soufre, au cuivre et au plomb. Les autres associations connues sont : uranium/vanadium/sélénium et sélénium/arsenic/molybdène/uranium (261).

Les volcans actifs présentent dans leurs gaz des teneurs élevées en sélénium (9 à 2100 ng/m<sup>3</sup>, 87), fait expliquant probablement le contenu sélénié important du Lacryma Cristi (147).

L'eau de la Roche Posay contient 0,2mg de sélénium par litre, ce qui est élevé, et ce fait est probablement en relation avec le volcanisme (147).

Le contenu en sélénium des sols est variable. Les sédiments secondaires et tertiaires, les sols silicieux, les granits, les roches métamorphiques anciennes et volcaniques sont pauvres en sélénium (20).

Sont dans le monde zones de carence : certaines régions de Chine, des USA, de la Nouvelle Zélande, de l'Australie, ...

Les sols alcalins, de zones semi-arides ou d'une humidité modérée, rendent le sélénium biodisponible sous forme de sélémates, solubles et absorbés (5).

Dans les sols, deux associations sont susceptibles de nuire à la biodisponibilité du sélénium : le fer donne des hydroxydes qui coprécipitent avec le sélénium (5, 87), l'aluminium donne des complexes indisponibles pour les plantes (82). La présence de soufre dans le sol diminue l'absorption séléniée par compétition (242). Enfin, la pluviosité abondante effectue un lessivage des sols de leur sélénium (28).

Les plantes ont un comportement vis à vis du sélénium bien connu depuis les travaux de Beath dans les années 30 qui les sépare en trois catégories (261) :

. Plantes indicatrices, susceptibles d'accumuler de 1000 à 10.000 ppm de sélénium toxiques pour l'animal. Les plus répandues sont certaines variétés d'Astragales et d'Asters. L'étude du métabolisme de ces plantes suggère l'existence d'une pompe à sélénium. Ces plantes poussent exclusivement sur des sols riches en sélénium.

. Plantes absorbantes secondaires, contenant quelques centaines de ppm de sélénium, sous forme peu organifiée.

. Plantes indifférentes (céréales, herbacées, légumineuses), où le sélénium est associé aux protéines.

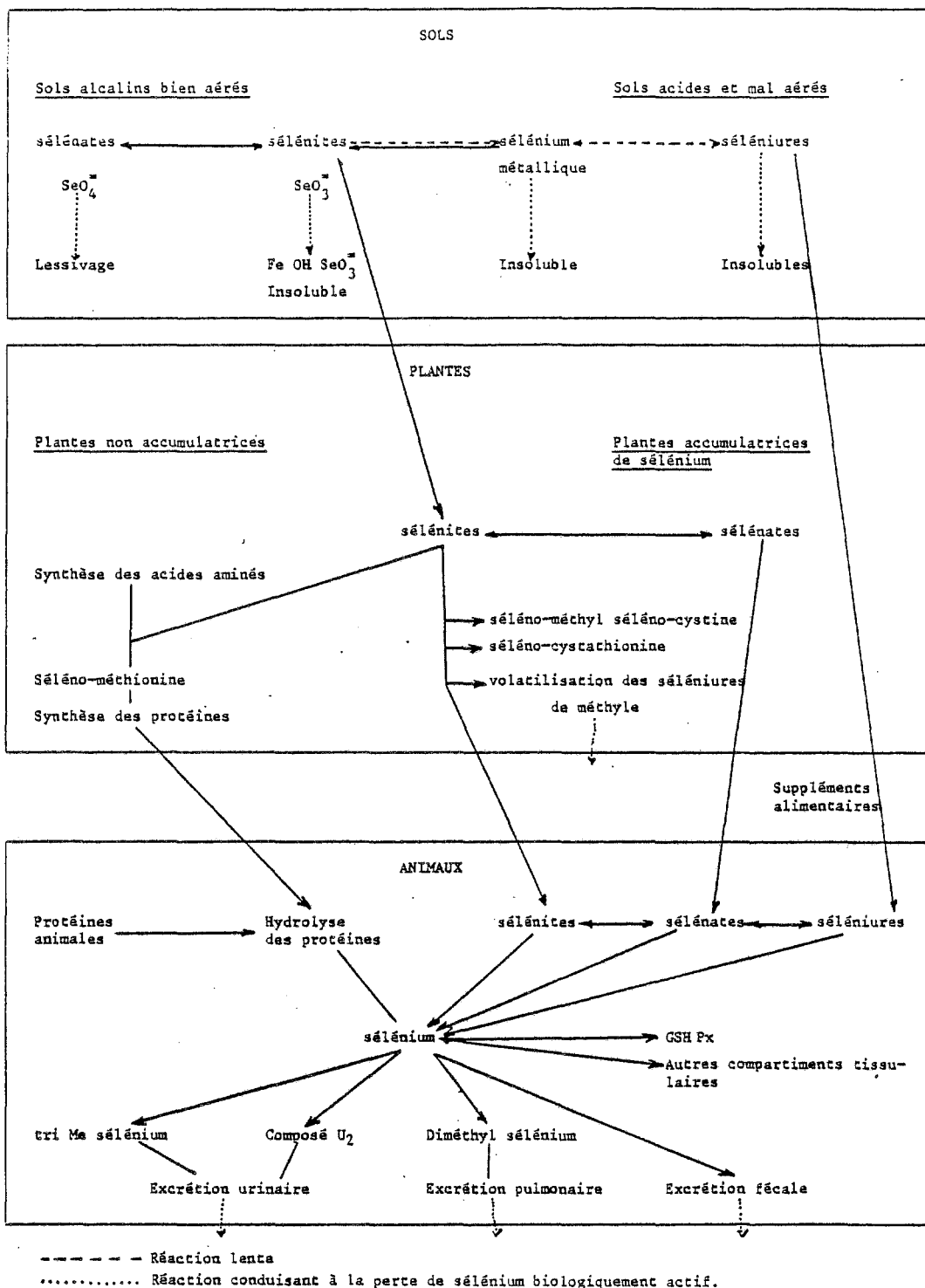
Il n'existe pas de zones sélénières donnant lieu à pathologie en France. Il en existe en Amérique du Nord : Wyoming, Saskatchewan, ainsi qu'au Mexique et en Irlande, en Nouvelle Zélande, en Chine (261) ; ces deux derniers pays ont aussi des terrains carencés.

Il existe probablement dans la nature un cycle du sélénium, les bactéries étant capables d'organifier cet élément pour le rendre hydrosoluble (287).

Allaway donne un schéma des voies du sélénium dans la nature (5).

Le schéma rend compte de la notion pédologique du lessivage des sols en sélénium conduisant à une lente tendance à l'appauvrissement et à une accumulation dans les fonds de vallées.

SCHEMA I  
 Le cycle du sélénium dans la nature  
 (modifié d'après Allaway,5)



Le sélénium atmosphérique semble être actuellement en augmentation dans les zones urbaines (28).

Cet élément s'utilise dans l'industrie des colorants et la verrerie, et peut représenter un risque dans les fonderies de métaux tels que le zinc, le cuivre, le molybdène où il est présent sous forme de traces. Il n'est pratiquement plus utilisé dans l'industrie électronique ou électrotechnique.

Enfin, en dehors des industries utilisant le sélénium, il faut mentionner le rôle important de l'électrocopie dans l'augmentation du taux de sélénium dans l'air des pièces contenant de tels équipements (120).

## LES CARENCES EN SELENIUM

### ASSOCIATIONS MORBIDES, CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIE

Ce chapitre est une revue de la pathologie carencielle humaine.

La Maladie du Keshan, myocardopathie jadis endémique en Chine, est avec certitude liée aux carences sélénées. Elle fait l'objet d'une description à travers les publications chinoises et occidentales.

Un cas de myopathie humaine aiguë par carence sélénée qui a été observé en Nouvelle Zélande au cours de nutrition parentales est décrit.

D'autres associations morbides des carences en sélénium figurent dans la littérature, et j'en donne un catalogue faisant appel au savoir vétérinaire en ce qu'il apporte à la médecine humaine.

#### I La Maladie du Keshan

La description princeps de cette maladie publiée en 1935 était : "apparition soudaine de striction précordiale et de douleurs, nausées et vomissements bilieux suivis d'une issue fatale" (116).

Faute de textes disponibles dans des langues accessibles, nous envisagerons les aspects cliniques de la maladie à partir des groupes témoins de l'étude du Sichuan (1974-77) qui a prouvé la séléno-dépendance de la maladie.

Cliniquement, il s'agit d'une insuffisance cardiaque sévère avec un galop, avec choc cardiogénique initial dans 7 cas sur 106.

Le tableau suivant détaille la clinique et son évolution.

TABLEAU IV

Signes principaux et leur évolution dans la maladie du Keshan (155)

Année de survenue	Nombre de cas	Année de l'examen	Nombre de cas examinés	Rythme de galop	Insuffisance cardiaque	Choc cardiogénique	Arythmie	Hémiplégie
1974	54	1974	53	51	50	3	1	2
		1975	31	5	12	0	0	2
		1976	28	0	3	0	0	2
		1977	10	1	1	0	0	2
1975	52	1975	52	48	47	4	3	0
		1976	28	0	7	0	0	0
		1977	25	2	1	0	0	0
1976	1	1976	1	1	1	0	0	0
		1977	1	0	1	0	0	0

L'amélioration apparente de la symptomatologie correspond probablement à une survie des seules formes mineures, comme le montre le tableau suivant, situant la mortalité et la morbidité.

TABLEAU V

Pronostic de la maladie du Keshan (groupe témoin de l'étude du Sichuan) (155)

Année	Nombre de cas	Vivants	Maladie devenue latente	Améliorée	Chronique	Morts
1974	54	27	16	9	2	27
1975	52	26	13	10	3	26
1976	1	1	0	0	1	0

La morbidité peut être objective par l'intensité de la cardiomégalie qui figure dans le tableau suivant.

TABLEAU VI

Evaluation de la cardiomégalie et son évolution au cours de la maladie du Keshan (groupe témoin de l'étude du Sichuan) (155).

Année de survenue	Nombre de cas	Année d'examen	Nombre de cas examinés	Normal	Cardiomé-galie discrète	Cardiomé-galie modérée	Cardiomé-galie sévère
1974	54	1974	36	7*	-	20*	-
		1975	29	13	6	4	6
		1976	25	13	4	4	3
		1977	26	4	6	4	2
1975	52	1975	35	11	4	10	10
		1976	25	12	4	5	4
		1977	25	9	10	5	1
1976	1	1976	1	0	0	1	0
		1977	1	0	0	1	1

\* Examens en scopie : classement en normal ou dilaté.

Les électrocardiogrammes des patients souffrant de cette maladie ne présentent pas d'aspects spécifiques comme le montre le tableau suivant.



### Prévention de la Maladie du Keshan

Sur une étude conduite entre 1974 et 1977 dans le Sichuan, les Chinois ont montré le rôle tout à fait remarquable du sélénium en matière de prévention et de traitement de la Maladie du Keshan.

TABLEAU VIII

Valeur du sélénium pour la prévention de la Maladie du Keshan (155).

	Groupe témoin	Groupe traité
Nombre	9642	36303
Nombre de cas	107	21
Nombre de morts	53	3
Passage à la chronicité	6	1

Les doses hebdomadaires, en prise unique, étaient de 0,5mg de 1 à 5 ans, de 1mg de 6 à 9 ans, sous forme de sélénite de sodium, sans effets nocifs.

Une autre étude citée (155) conduite sur un "échantillon" de 300.000 personnes conduit aux mêmes résultats.

### Traitement

Il n'existe que peu d'éléments dans la littérature : le traitement digitalo-diurétique est peu efficace (62), alors que le sélénium améliore la fonction cardiaque (62,155) à des doses de 2mg/jour per os de sélénite de sodium chez l'enfant (62).

### Epidémiologie de la Maladie du Keshan en Chine

Avant la description médicale, cette maladie était connue en Chine où elle était associée à un sol malsain (116).

La Maladie du Keshan couvre une bande parfois discontinue du nord-est au sud-ouest de la Chine (156) et concerne des classes d'âges variables selon le lieu. Dans le nord, elle concerne les enfants de moins de 15 ans et les femmes en âge de procréer ; dans le sud, elle atteint les enfants de 2 à 7 ans (155).

Cette maladie a une allure épidémique, et l'on note une prédominance hivernale dans le nord, estivale dans le sud. Les foyers varient géographiquement au cours du temps, et l'âge des victimes aussi (116).

Enfin, elle est associée épidémiologiquement au goître endémique et à la maladie de Kaschin-Beck (116) que nous décrirons plus loin.

Note : chez l'animal il existe aussi une myocardiopathie liée aux carences en sélénium ou en sélénium et vitamine E, qui se traduisent par une mort subite lors de stress mineurs (52) avec parfois une association contemporaine aux myopathies (213). Il existe des formes cliniques selon l'âge et l'espèce, les porcs étant les plus sélénosensibles.

### La carence en sélénium

Cette carence est d'origine nutritionnelle, et les Chinois ont conduit plusieurs expérimentation avec élégance et économie de moyens pour la justifier (156).

Dans une première étude, ils ont vérifié la relation sélénémie/sélénium des cheveux.

Puis, ils ont montré que les zones où se révélait la maladie étaient associées à un sélénium capillaire moyen à 0,122 µg/g, les zones indemnes révélait un sélénium capillaire moyen à 0,2 µg/g, les dosages intermédiaires étant associés à une fréquence intermédiaire de la maladie.

Ultérieurement, ce résultat a été retrouvé pour la sélénémie.

TABLEAU IX

Fréquence de la maladie selon la sélénémie de diverses zones (156).

Sélénémie moyenne en µg/g	Fréquence
0,04 0,032 0,025	nulle moyenne élevée

Les auteurs montrent ensuite que la carence est d'origine alimentaire (156).

TABLEAU X

Contenu moyen en sélénium des céréales et des cheveux des enfants d'âge scolaire de deux zones appariées à prévalence différente de la maladie.

	Zones affectées		Zones saines	
	Nombre d'échantillons	Contenu en µg/g	Nombre d'échantillons	Contenu en µg/g
Cheveux	20	0,056 ± 0,002	20	0,170 ± 0,006
Farine de blé	6	0,0053*	5	0,0196*
Avoine décortiquée	6	0,0053*	4	0,0395*

\* sur le poids sec.

Ces zones de carence présentent parfois des singularités explicables par la diète ou le comportement pédologique du sélénium (156).

Les auteurs estiment que 30 µg de sélénium journalier protègent contre la maladie.



### Les deux observations Occidentales

Johnson et collaborateurs (149) ont publié le cas princeps en Occident.

Leur patient était un homme de 43 ans soumis à une nutrition parentérale de longue durée (2 ans) à la suite d'une intervention chirurgicale pour diverticulose du grêle aux suites très compliquées : fistules, ulcères, ...

Au 3<sup>e</sup> jour post opératoire (tentative de réparation d'une fistule) surviennent des troubles du rythme cardiaque : épisodes de fibrillation ventriculaire, d'extra-systoles ventriculaires et de tachycardie ventriculaire durant 12 jours. La mise en place d'un entraînement électro-systolique et l'administration de mexilétine en permettent le contrôle.

Survient au 18<sup>e</sup> jour un œdème aigu du poumon qui sera intermittent jusqu'au 28<sup>e</sup> jour, s'accompagnant d'une cardiomégalie. Le diagnostic de carence en sélénium est alors fait sur un sélénium érythrocytaire à 6% de la valeur minimale admise, une activité Glutathion Peroxydase à 10% de la valeur minimale admise. La vitamine E est à 50% de la valeur minimale admise. Le traitement par le sélénium des os n'empêche pas le décès au 47<sup>e</sup> jour post-opératoire.

L'autopsie est compatible avec une maladie du Keshan, de même que les dosages du sélénium qui est dans le myocarde à 0,092 µg/g pour une valeur normale de 0,267 ± 0,032 µg/g.

Dans cette observation trois éléments se rejoignent pour provoquer la carence séléniée : fistule chronique, dénutrition chronique et nutrition parentérale.

Il est intéressant de noter sur les dosages du sélénium myocardique post-mortem que la carence tissulaire n'étant pas corrigée à la 3<sup>e</sup> semaine de supplémentation.

Collip et Chen (62) publiaient dans la même revue que Johnson et Coll, une semaine plus tard, l'observation d'une fillette atteinte d'une insuffisance cardiaque globale.

L'électrocardiogramme montre des ondes T inversées en DII, DIII, aVF, plates ailleurs

L'échocardiogramme met en évidence un épanchement péricardique et une hypertrophie ventriculaire gauche.

Les auteurs trouvent un *Streptococcus pneumoniae* et un Herpes virus dans le naso-pharynx.

Le diagnostic retenu est celui de myocardite, traitée par oxygène, digoxine et diurétiques. La malade quitte l'hôpital à la 3<sup>e</sup> semaine.

À la 5<sup>e</sup> semaine, nouvelle admission pour défaillance cardiaque. L'auscultation retrouve de plus un galop. Les recherches viro-bactériologiques sont négatives (tous virus, Leptospire, Toxoplasme).

Les dosages des oligo-éléments révèlent une carence en sélénium et zinc : sélénium sanguin à 0,035 µg/ml (normale sur 40 témoins = 0,07 à 0,16), zinc des cheveux à 80 µg/g (normale à 130), zinc urinaire à 2825 µg par g de créatinine (normale à 450), donc zincurie habituelle des carences. Le cuivre capillaire est normal.

Quatre semaines de traitement par la sélénite de sodium (2mg/24h) per os amènent le sélénium sanguin à 0,15 g/ml et à l'arrêt du traitement.

La clinique s'améliore considérablement.

Revue au 3<sup>e</sup> mois, cette fillette ne présente plus qu'une cardiomégalie asymptomatique.

Dans cette observation, comme dans la Maladie du Keshan, le déficit acquis est nutritionnel. En effet, cette enfant avait un régime pour le moins curieux : grillades, saucisses et haricots pour le petit déjeuner, saucisses de Frankfort et haricots pour le déjeuner, porc et haricots pour le dîner. Elle buvait de l'eau, une boisson synthétique en sachets à dissoudre dans l'eau.

Cette fillette présentait donc une carence en sélénium et en zinc, la carence en sélénium étant prédominante, par défaut de diversification alimentaire et manque de protéines végétales et/ou de poisson. Elle a probablement déclaré une Maladie du Keshan.



## TABLEAU XI

Eléments de diagnostic positif de la Maladie du Keshan.

- Insuffisance cardiaque ne s'expliquant pas par une autre cause.
- Suspicion d'une carence en sélénium
  - . Alimentation parentérale
  - . Pratique diététiques évocatrices
  - . Zone de carence
  - . Dosage biologique
- Echec relatif du traitement digitalo-diurétique.
- Réponse au traitement par le sélénium.
- Suspicion de virose.
- (lésions anatomiques).

## II Myopathie humaine aiguë par carence séléniée

L'équipe néo-zélandaise de Dunedin a observé un syndrome musculaire aigu lié à une carence en sélénium (332).

Il s'agit d'une patiente de 37 ans originaire d'une zone rurale pauvre en sélénium tellurique, et où les animaux reçoivent un complément en cet élément.

Cette patiente, deux ans après radiothérapie pour cancer du col, a présenté une perforation du grêle qui a été opérée. Les suites ont été marquées par des fistules (entéro-cutanées et vaginales) et un ulcère de stress hémorragique, et par la persistance d'un sepsis.

La nutrition parentérale débutée au 10<sup>e</sup> jour post-opératoire a amélioré l'état général et a conduit à un gain de poids de 6kg en 20 jours.

Après 30 jours de nutrition parentérale, cette patiente se plaignit d'inconfort musculaire au niveau des quadriceps, des muscles longs de la face postérieure des cuisses et des mollets à un moindre degré. La douleur musculaire présente au repos était aggravée à la palpation et par la marche. Celle-ci devint de plus en plus difficile, empêchant même la déambulation dans sa chambre.

A l'examen il existait une amyotrophie compatible avec le catabolisme accru en dépit de la nutrition parentérale. Il n'existait pas de fasciculations musculaires ni de déficit neurologique.

Les auteurs ont mis en évidence au cours de l'hospitalisation de cette malade, une décroissance régulière du sélénium plasmatique et urinaire, et une réduction de l'activité Glutathion Peroxydase érythrocytaire jusqu'à l'apport de sélénium.

L'apport de sélénium a été commencé sans autres modifications des soins. 100mg de sélénométhionine furent perfusés en même temps que les solutés chaque jour. Dans la semaine qui suivit la douleur musculaire au repos, la sensibilité à la palpation et la douleur aux mouvements actifs et passifs disparut, suivie d'une récupération complète de la mobilité.

Cet apport de sélénium normalisa en 7 jours le sélénium plasmatique, le sélénium érythrocytaire resta stable et les pertes urinaires et des fistules entéro-cutanées augmentèrent.

L'apport de sélénium a duré 17 jours sans nouvelle croissance du sélénium sanguin total.

La malade a pu regagner son domicile après reprise d'une alimentation normale.

Note : chez l'animal, les myopathies sont banales et n'ont pas le même aspect clinique selon l'espèce. Chez le veau prédominant les contractures musculaires associées probablement à des douleurs, tandis que les moutons, chevaux et volailles présentent essentiellement une amyopathie (121,271).

### III Coronaropathies, Hypertension artérielle et Sélénium

Shamberger a beaucoup publié sur les relations entre sélénium et épidémiologie générale.

Dans un abstract (282), il montre que sur un échantillon de 17 villes à sélénium dans l'eau d'adduction haut, et 17 villes à sélénium bas, il existe une différence significative ( $p < 0,005$ ) entre les 2 populations en ce qui concerne l'hypertension artérielle et les coronaropathies. Cette étude faisait suite à celle de Kubota (in 279) qui notait la relation inverse significative ( $p < 0,001$ ) entre sélénium et mortalité cardio-vasculaire, cérébro-vasculaire, coronarienne et par cardiopathie hypertensive.

Ces relations sont retrouvées par Westermark (318) dans l'Est de la Finlande où :

- la mortalité cardio-vasculaire est l'une des plus élevées du monde.
- le sélénium diététique est très bas.
- l'alimentation comprend des poissons (*coregonus albula*) qui sont des accumulateurs de cadmium. Or, l'action hypertensive du cadmium à des doses modestes (2,5 et 10 ppm) est antagonisée par 3 ppm de sélénium (282).

Les seuls Finnois à ne pas présenter de prévalence élevée d'infarctus du myocarde sont les Lapons, consommateurs de rennes qui ne présentent jamais de carence en sélénium grâce à leur nourriture riche en lichens, qui sont des accumulateurs de sélénium (23,318).

Bjorksten (23) montre que la diète finnoise comprend 1/20 à 1/30 du contenu sélénié habituel mondial, et c'est probablement là qu'est l'explication de la prévalence double des infarctus du myocarde de la population finnoise par rapport au niveau moyen mondial.

Tous les auteurs ne sont pas aussi affirmatifs sur la relation sélénium/coronaropathie. Andrews a étudié deux groupes à prévalence basse et haute d'infarctus du myocarde, et montre l'identité du contenu en sélénium de l'eau d'adduction (7).

Il montre aussi que s'associe à la prévalence élevée d'infarctus une Glutathion Peroxydase érythrocytaire basse et un contenu en sels minéraux élevés dans l'eau de boisson.

Ceci montrerait, s'il en était besoin, le caractère plurifactoriel de l'athérome.

Wang et Coll. (336) ont étudié l'activité Glutathion Peroxydase des plaquettes au décours des infarctus du myocarde. Ils montrent un abaissement de l'activité GSH Px, et concluent à une hyposélénémie déterminante de l'infarctus. Cette conclusion est erronée car la relation sélénémie/activité GSH Px n'est pas stricte, surtout dans une circonstance telle que l'infarctus.

IV Cancer

La première étude rigoureuse concernant les relations entre sélénium et carcinogénèse expérimentale est celle de Clayton et Baumann, en 1949, dans laquelle ils montrent la réduction de la fréquence des tumeurs induites par les colorants azoïques par 5ppm de sélénium dans l'alimentation (61).

Epidémiologie du cancer en relation avec le sélénium

Shamberger a dosé la séléniémie de patients concréreux et l'a comparée à des témoins normaux.

TABLEAU XII  
Séléniémie dans les divers cancers

Localisation		P	µg/l
28	Cancer du colon	$10^{-3}$	$1,58 \pm 0,206$
12	Cancer de l'estomac	$10^{-3}$	$1,53 \pm 0,210$
14	Cancer secondaire du foie	$10^{-3}$	$1,50 \pm 0,263$
4	Cancer du pancréas	$10^{-3}$	$1,32 \pm 0,292$
23	Cancer du rectum	NS	$2,07 \pm 0,505$
3	Cancer du rectum métastasé au foie	$10^{-3}$	$1,30 \pm 0,19$
11	Cancer du sein	NS	$2,45 \pm 0,482$
6	Cirrhose	$10^{-3}$	$1,36 \pm 0,242$
3	Hépatite	$10^{-3}$	$2,23 \pm 0,317$
	Témoins hommes		$2,36 \pm 0,363$
	Témoins femmes		$2,23 \pm 0,317$

Il note en conclusion que :

- les taux de sélénium les plus bas ( $< 1,8 \mu\text{g/l}$ ) s'accompagnent de cancers ou d'anomalies hépatiques majeures.
- dans la pathologie hépatique, la chute du sélénium est parallèle à l'hypoprotéïnémie, ce qui laisse supposer l'existence d'un vecteur spécifique et d'une régulation de la séléniémie sur la fraction non liée.

Chez 35 femmes atteintes de cancers mammaires dépassés, le sélénium sanguin est significativement abaissé par rapport à 27 témoins (204).

Chez des travailleurs de fonderie, Hojo a corrélié la fréquence de diverses pathologies et le sélénium urinaire à la fonction rénale (189) et il confirme la baisse de prévalence du cancer.

Broghamer et Coll en 1976 effectuent un travail comparable et en tirent des conclusions proches (34). Le cancer survient volontiers chez des individus à sélénium sanguin bas. Enfin, chez les malades atteints de cancers :

- si le sélénium est bas, on doit évoquer des métastases, des tumeurs primaires multiples, penser à des rechutes nombreuses et à un temps de survie bref.
- si le sélénium est élevé, la tumeur probablement localisée, les métastases peu probables, les lésions primaires multiples rares et les récurrences peu fréquentes.

Ce type d'étude est contestable car le cancer peut être un facteur de perte de sélénium, comme l'a montré l'équipe de Dunedin (256).

Shamberger a publié un travail épidémiologique et rétrospectif échappant à ces critiques et donne un tableau d'intérêt.

TABLEAU XIII

Taux de décès spécifiques pour la tranche d'âge 55-64 ans en 1968, par cancer dans les Etats des USA à sélénium variable (281).

Nombre d'Etats	Sélénium sanguin en ng/g	Taux de mortalité par cancer Moyenne $\pm$ Ecart-type	Signification
6	Très haut 0,26 et plus	392,0 $\pm$ 1,16	10 <sup>-3</sup>
19	Élevé 0,10 à 0,25	429,7 $\pm$ 12,8	10 <sup>-3</sup>
11	Moyen 0,06 à 0,09	450 $\pm$ 12,2	10 <sup>-3</sup>
20	Bas 0,01 à 0,05	516 $\pm$ 10,7	

Mortalité moyenne pour les USA 484,0.

Le test statistique est le khi carré comparant les trois populations à la valeur basse.

Sur d'autres données, il montre que le sélénium moyen de populations issues de 19 villes est corrélié à la fréquence de la mortalité cancéreuse ( $p < 0,05$ ) (28).

Puis, étudiant pour les deux sexes la différence entre les types de cancers, il parvient à la conclusion suivante : à un sélénium élevé correspond une diminution significative des proliférations suivantes :

- homme : langue, oesophage, estomac, intestin, rectum, foie, pancréas, larynx, poumons, reins, vésicule biliaire, maladie de Hodgkin et lymphomes.

- femme : oesophage, estomac, intestin, rectum, foie, pancréas, larynx, vésicule biliaire, thyroïde, maladie de Hodgkin et lymphomes, sein, col et corps de l'utérus, trompes.

Par contre, dans les états à sélénium haut, la fréquence des cancers suivants est plus grande : lèvres (hommes), peau (hommes et femmes), mélanomes cutanés (femmes), oeil (hommes et femmes), ainsi que les agranulocytoses (hommes) ce qui peut s'expliquer par le fait qu'aux USA, les états à sélénium élevé sont les plus ensoleillés.

En ce qui concerne les cancers la Finlande présente une des prévalences les plus élevées du monde. Or, c'est un pays qui se présente en situation de carence (23, 37). Les seuls Finnois à avoir peu de cancers sont les Lapons qui ont les sélénémies les plus élevées (337).

Bogden et Coll. publient une étude sur la concentration de divers éléments contenus dans les cigarettes issues de pays à diverses prévalences de cancer du poumon (25). Ils mettent en évidence une identité des quantités de polonium 210, de nicotine et de goudrons. Par contre, le sélénium moyen des cigarettes dans les régions à haute incidence de cancers est à 0,16  $\pm$  0,5  $\mu$ g/g, ce qui est significativement plus bas que la concentration observée dans les pays à cancers du poumon plus rares (0,49  $\pm$  0,22).

Brogamer a dosé le sélénium sérique chez des sujets atteints de tumeurs du système réticulo-endothélial (lymphomes et maladie de Hodgkin, myélome et syndromes myélo-prolifératifs) ; ils n'ont pu faire apparaître de différences significatives vu la variabilité importante du sélénium des sujets normaux (35).

Calautti (49) parvient à des résultats semblables : les lymphomes et la maladie de Hodgkin ne s'accompagnent pas de baisse du sélénium. Par contre dans les leucémies lymphocytaires chroniques le sélénium est abaissé ( $p < 0,05$ ) par rapport aux contrôles, et n'évolue pas avec le traitement.

#### Confirmation expérimentale des propriétés anticarcinogènes du sélénium

De nombreuses expérimentations animales montrent le rôle anticarcinogène du sélénium, inhibiteur des carcinogènes suivants :

- 3' méthyl 4 di méthyl aminobenzène (69,113,138)
- diméthylbenz[a] anthracène (113)
- 2 acétylamino fluorène (113,195)
- 1,2 diméthylhydrazine (113,138,139)
- acétate de méthylazoxyméthanol (113)
- N méthyl N nitro urée (321,325)
- colorants azoïques (61,69)

Il est actif dans diverses circonstances : inhibiteur de la carcinogénèse mammaire spontanée des souris C<sub>3</sub>H strong, vierges (113) ; de la carcinogénèse des souris soumises à régime hyperlipidique et diméthylbenz[a] anthracène (135).

Enfin, les cellules leucémiques L1210 sont inhibées in vivo et in vitro par le sélénium (212) ; il est aussi un puissant inducteur de différenciation dans les érythroleucémies murines Friend (83) ; il est efficace à des doses non toxiques dans la tumeur d'Ehrlich de la souris (111) quel que soit le composé sélénié.

La majorité de ces expérimentations sont conduites sur des animaux nourris avec de la levure *Torula* qui ne contient que très peu de sélénium, mais également présente un très net déséquilibre de la répartition des acides aminés (proportion très basse d'acides aminés soufrés).

## V Sélénium et système nerveux

### La sclérose en plaques

En Finlande, une équipe a travaillé sur les relations entre sclérose en plaques (SEP), sélénium, cuivre et vitamine E (339).

Partant d'une remarque épidémiologique sur la présence de zones à haute prévalence de dystrophies musculaires du bétail et de SEP, ils ont dosé le sélénium du sang total, et le trouvent à  $52,6 \pm 11,3$  µg/l contre  $68,8 \pm 11$  µg/l chez les témoins. Vitamine E et cuivre étaient à une valeur identique à celle du témoin.

Une équipe danoise a travaillé sur les relations SEP/GSH Px / Sélénium (148). Ils concluent que la GSH Px est significativement abaissée. Il existe un trouble probable du métabolisme et du catabolisme des peroxydes, le sélénium n'étant pas responsable de la perturbation.

Cette notion de troubles du métabolisme des peroxydes se trouve confirmée par des travaux soviétiques (258) où les auteurs mettent en évidence un accroissement du malonyldialdéhyde (MDA) et des conjugués diéniques dans le sang et le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de SEP. Ces composés sont également accrus dans les tumeurs cérébrales et l'ostéochondrose avec signes radiculaires, et pourraient alors s'intégrer dans un contexte inflammatoire.

### Epilepsie

Hojo (129) chez les travailleurs de fonderie a dosé le sélénium urinaire et a mis en évidence une relation non significative statistiquement (échantillon exigu) entre sélénium bas et fréquence de l'épilepsie. Cette notion n'est pas admise par Ward et Coll. (504) qui le trouvent normal, mais mettent en évidence une activité GSH Px plus élevée que la normale, ce qui pourrait s'intégrer dans un complexe de défense contre les effets délétères de l'hypoxie critique.

## VI Le sélénium en pédiatrie

### Sélénium et mort subite

Face au drame que représente ces décès en bas âge, la culpabilité du sélénium, comme tant d'autres hypothèses, a été envisagée.

Les remarques suivantes ont été faites :

- il existe des morts subites surtout chez le veau carencé (question revue dans 52)
- proximité épidémiologique de la fibroplasie retro lentale et de la mort subite, la fibroplasie retro lentale pouvant s'intégrer dans un contexte de moindre résistance aux stress oxydatifs (215) comme peuvent donner les hyposélénémies.

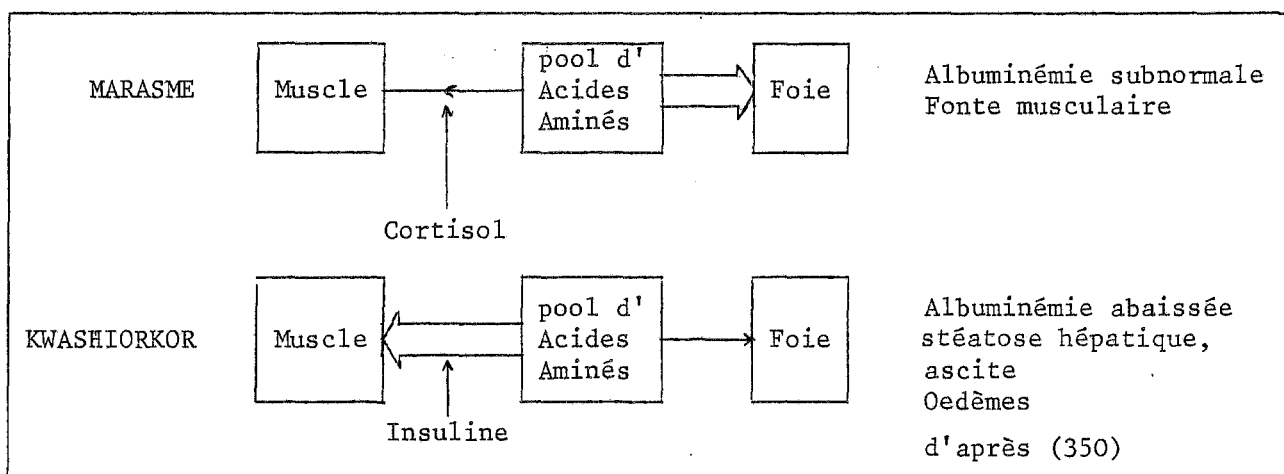
Cette hypothèse de travail a été infirmée par Rhead et Coll. (252) qui ont pu doser le sélénium post mortem chez ces enfants et qui n'ont pas montré de différence par rapport aux témoins. Tout au plus notent-ils une hypovitaminose E dans les deux groupes pouvant rendre compte au moins partiellement de l'aptitude à répondre aux stress oxydatifs à cet âge.

### Sélénium et malnutrition

Les relations entre sélénium et Kwashiorkor ont été abondamment discutées dans la littérature, alors que nulle mention n'est faite des relations du sélénium avec le marasme.

L'on peut distinguer deux formes à la dénutrition : le marasme et le kwashiorkor.

Actuellement (350) l'on sait que les mêmes apports alimentaires sont susceptibles de déterminer l'une ou l'autre forme, selon le type de réaction de l'organisme.



Schwartz (270) estimait le rôle du sélénium prépondérant dans le kwashiorkor et les résultats obtenus avec les farines de poisson riches en sélénium et en acides aminés (117) semblent lui confirmer cette hypothèse.

Burk (47) montre que les érythrocytes d'enfants dénutris sont carencés en sélénium et plus avides de cet élément. Il émet l'hypothèse que cette carence nutritionnelle peut appartenir à un syndrome non décrit, et pense que le sélénium est indispensable à l'homme (article de 1967).

Levine et Olson (184) relie la carence en sélénium à la dénutrition protéique qui entraîne une carence plus plasmatique que cellulaire. La restauration de la sélénémie à une valeur normale est d'ailleurs spontanée lors de l'apport d'une alimentation équilibrée.

Une publication récente (200) décrit le cas d'un enfant de 10 mois qui présentait un kwashiokor, un épisode infectieux et une anémie avec fragilité erythrocytaire aux peroxydes. Le traitement diététique ne donna aucun résultat. Les auteurs ont apporté du sélénium per os (20 µg par jour) et rapidement, l'appétit a repris, les oedèmes ont disparu et la croissance a repris.

Pour les auteurs, la carence séléniée est un facteur limitant de l'alimentation.

Les résultats chez l'animal (poules, rats) confirment la limitation de la croissance par la carence séléniée (42,84).

L'on peut se demander si les malades recevant une ration protéique et calorique importante sans prise de poids ne sont pas carencés en sélénium.

D'autre part, les différences biologiques entre Kwashiokor et marasme mériteraient d'être évaluées en termes de sélénium.

#### Sélénium et mucoviscidose

Cette relation est fréquemment mentionnée dans la littérature. Elle repose sur la remarque que Wallach, un vétérinaire, a faite à un congrès : il a nécropsié un singe qui présentait des lésions tenant à la fois de la mucoviscidose et des carences en sélénium. Cette remarque a été suivie d'une prescription sans discernement ayant entraîné la mort d'un enfant par toxicité directe du sélénium (132).

En fait : les enfants atteints de mucoviscidose ont un sélénium sanguin bas, mais à des valeurs plus élevées que les enfants néo-zélandais bien portants (187,10), ou que des enfants atteints de phenylcétonurie traités par le régime (187).

Le sélénium abaissé est probablement lié à la malabsorption des enfants atteints de mucoviscidose (187).

#### Sélénium et caries dentaires

Le sélénium serait cariogène selon Hadjimarkos qui a fait une étude épidémiologique chez l'homme, et une expérimentation chez le rat (118).

En fait, le sélénium est cariostatique à doses modérées (33) et il participe au métabolisme normal des améloblastes (66).

#### Sélénium et maladie de Kashin-Beck

Les Chinois décrivent une relation épidémiologique entre la maladie du keshan et la maladie de Kashin-Beck (156).

La maladie de Kashin-Beck (185) (ou maladie d'Ourov, ou nanisme ferrique ou panarthrite déformante endémique ou ostéoarthrite déformante endémique) sévit dans plusieurs régions orientales où elle est parfois juxtaposée aux zones de carence en sélénium.

Elle affecte un mode endémique et sévit dans la seconde enfance ou dans l'adolescence, se manifestant alors par des douleurs et une limitation de la mobilité articulaire accompagnées de déformations osseuses.

Radiologiquement les épiphyses sont irrégulières et leur calcification médiocre. La distinction cortico-médullaire des diaphyses est médiocre.

Le sélénium amène la guérison de la maladie en 3 à 9 mois sous réserve des déformations précédemment acquises.

## VII Associations Diverses

De nombreux états morbides ont été rapportés aux carences séléniées. Cette section, qui n'échappera pas aux critiques, car elle en est un catalogue, en fait la revue.

### Le "Rhumatisme fibro-musculaire"

En Nouvelle Zélande existe une entité clinique humaine le "Rhumatisme fibro-musculaire", d'allure endémique survenant dans zones de carence en sélénium du bétail (255).

Il est caractérisé par : des céphalées, des paresthésies des membres inférieurs, des palpitations, des douleurs diffuses et musculaires.

La découverte clinique la plus frappante est l'existence de zones musculaires sensibles accompagnées ou non de modules sous-cutanés fibreux. Il est plus fréquent à la fin de l'hiver et au début du printemps.

L'essai de trois dosages thérapeutiques per os de sélénium et de vitamine E (en double aveugle pour l'un des essais) par l'équipe de Dunedin n'a pas mis en évidence de différences dans les manifestations de la maladie. Toutefois, l'augmentation du sélénium et surtout de la GSH Px ont confirmé que les sujets présentaient un déficit sélénié, et vérifié que sélénium et vitamine E n'intéragissaient pas.

Toutefois, la pratique Néo-Zélandaise d'auto-prescription de sélénium à fortes doses (jusqu'à 1mg) à la réputation efficace pose un problème à ces auteurs, qui ne nient pas la possibilité d'une action pharmacologique.

### Anémies

S'il n'existe pas de preuve formelle du rôle du sélénium en pathologie humaine, il existe quelques prémices dignes d'attention dans la littérature.

Les enfants atteints de Kwashiorkor présentent une anémie et une carence en sélénium. De plus, leurs érythrocytes ont une particulière sensibilité à l'hémolyse, surtout aux peroxydes ; celle-ci régresse à l'administration de sélénium (200).

Hopkins et Coll., Fondu et Coll. (in 330) soupçonnent le sélénium de jouer un rôle essentiel dans la pathogénie de ces anémies, et les premiers auteurs décrivent une réponse réticulocytaire à la seule adjonction de sélénium.

Ces données ne me semblent pas irréfutables, car le sélénium n'est pas, et de loin, leur seule carence.

Les nouveaux-nés ont une séléniémie basse (237) qui pourrait expliquer le risque hémolytique de cette classe d'âge (114), mais la catalase et la vitamine E sont aussi basses (191). De plus l'ascension prévisible de la GSH Px à l'adjonction de sélénium ne se produit pas (58). Cet ensemble incite à exclure le rôle du sélénium dans les anémies néo-natales.

Chez l'animal, un singe (*Aotus Trivirgatus*) présente une anémie hémolytique curable par le sélénium et la vitamine E ; la vitamine E n'ayant qu'une action modeste. Il ne semble pas que cette anémie soit liée à une action médiée par la GSH Px qui ne croît pas à la supplémentation séléniée (274).

Le porc carencé en sélénium présente un blocage de l'érythropoïèse au stade des érythrocytes multinucléés, les autres lignées sont intactes (224).



### Dépressions immunitaires

Les carences en sélénium sont à l'origine d'une immuno-dépression (97) qui concerne plusieurs espèces et plusieurs germes.

Serfass (277) a évalué la mortalité de rats après inoculation de Salmonella Entéridis. Les rats carencés ont une mortalité supérieure. La vitamine E est susceptible de compenser en partie une carence séléniée (97) de ce point de vue.

Les neutrophiles de rats carencés en sélénium ont une capacité d'absorption des Candida Albicans normale, mais une capacité de lyse abaissée (276).

Chez les bovins, les résultats sont identiques (30).

TABLEAU XIV  
Cytotoxicité de polynucléaires de bovins carencés (29)

	Nombre de C.Albicans ingérés pour 100 neutrophiles	Nombre de C.Albicans tués pour 100 neutrophiles
Animaux déficients en Se	263 ± 20 n = 3	17 ± 3 n = 3
Animaux contrôle	268 ± 16 n = 3	52 ± 9 n = 3
Signification du test de Student	NS	P < 0,025

Les ovins (30) présentent aussi une altération de la fonction leucocytaire, l'anomalie du test au nitrobleu de tétrazolium étant parallèle à l'instauration de la carence.

Il faut obtenir chez ces animaux des carences profondes qui ne s'accompagnent pas de signes cliniques (30).

Cette question n'a pas été évaluée chez l'homme à ma connaissance.

### Fonction plaquettaire

Il existe des altérations du métabolisme des prostaglandines plaquettaires importantes dans la carence en sélénium.

Nous discuterons de cette question avec le rôle de la Glutathion Peroxydase dans le métabolisme des prostaglandines.

Ces altérations pourraient conduire à des anomalies de la fonction plaquettaire qui n'a pas, à ma connaissance, été évaluée dans ce contexte.

### Fonction rétinienne

La carence en sélénium détermine chez le rat une accumulation pathologique de pigments rétiniens après exposition à la lumière (153,307).

### Fonction de reproduction

Cowgill (in 97) montre l'existence d'une relation négative entre sélénium et fertilité humaine.

Les bovins et ovins carencés en sélénium sont hypofertiles (121).

Les rats carencés mâles sont stériles, et présentent de grosses anomalies du spermogramme (344).

### Cataracte

Dans une série de dosages du sélénium de cristallins normaux et cataractiques, les cristallins cataractiques sont constamment les plus pauvres en sélénium quelle que soit la série de référence (315).

### Pathologie animale

. Phanères : les singes carencés en sélénium manifestent en même temps que les autres signes carenciels une alopécie (218).

Chez les moutons carencés, il existe des anomalies de la laine (146) et chez le rat une alopécie (97).

. Nécrose hépatique : de nombreuses espèces sont susceptibles de développer une nécrose hépatique dans les carences séléniées pures ou associées aux carences en vitamine E et acides aminés soufrés (271). Il n'est aucune évidence de telle pathologie chez l'homme.

Associés chez le porc aux myopathies et myocardiopathies, elle se manifeste cliniquement dans les mêmes délais (127) par un ictère, une diarrhée, puis la mort (213).

. Pancréatites : les carences séléniées déterminent chez les poules une pathologie pancréatique nommée "atrophie pancréatique" par les vétérinaires.

Il s'agit d'une insuffisance du pancréas exocrine suivie de fibrose (41) donc proche des pancréatites chroniques humaines.

Concernant aussi les poules, les vétérinaires relient à la carence séléniée une entité qu'ils désignent sous le nom de diathèse exsudative caractérisée par des oedèmes sous cutanés abdominaux et thoraciques (222).

TABLEAU XV

Syndromes associés aux carences animales en sélénium

Syndrome	Référence	Carences en sélénium
Myopathie	271 271,121	Canards, souris, vison, porc, boeuf, Moutons, chevaux
Myocardiopathie	271 271,52 218 271,121	Souris, vison Boeuf Primate Mouton
Myocardiopathie et mort subite	97 52	Porc Veau
Mort subite		
Retard de crois- sance	271,84 271	Poule Dinde
Baisse GH	84	Rat
Insuffisance hépathocellulaire	271 218	Rat, porc, lapin, souris Primate
Nécrose rénale	271	Rat, souris
Atrophie pancréas	271 41	Lapin Poule
Diathèse exsudative	271 271,121	Dinde Poule
Hypoprotéïnémie	271	Rat, souris, poulet, dinde
Asthenospermie infertilité	364	Rat
Anémie hémolytique Anémie centrale	224	Porc
Immunité	283 29,30 296,297,73 243 194	Nombreuses espèces Boeufs Souris Porc Poulet
Hémorragies	271	Vison (hémorragies pulmonaires)
Paradontose	97,121	Mouton
Alopecie	218	Singe
Cataracte		

## LE METABOLISME DU SELENIUM

Ganther note avec l'enthousiasme de tous les participants à l'aventure du sélénium que "les protéines sont étroitement associées avec la vie, et le sélénium est étroitement associé aux protéines" (103).

Le sélénium présente quelques similitudes avec le soufre (103,182,303) et lui est partiellement substituable. La sélénométhionine, composé très répandu est une méthionine où l'atome de soufre est substitué par du sélénium (182).

L'entrée de la cellule du soufre et du sélénium sont réalisées par le même transporteur (303) ; sélénométhionine et méthionine utilisent le même vecteur (182).

Il existe des différences chimiques et biochimiques entre les composés soufrés et séléniés :

- absence de composés méthylés pour le soufre, contrairement au sélénium.
- différence de force des acides.

Les animaux supérieurs utilisent le sélénium dans la Glutathion Peroxydase (GSH Px), ce qui n'explique qu'en partie la pathogénie des carences.

Cette utilisation du sélénium n'est pas surprenante dans une enzyme du catabolisme des peroxydes, car il s'agit de catalyser des réactions chimiques à haut potentiel oxydo-réducteur et la multiplicité des valences de cet élément lui permet de participer à ces réactions.

Il aurait été mis en évidence une protéine séléniée dans le muscle ovin (302) et du sélénium dans le cytochrome murin (97).

Le sélénium fait partie de la membrane externe de la mitochondrie du spermatozoïde du rat où il joue un rôle structural (50).

Nous ne traiterons pas du problème des intoxications au sélénium qui sont bien connues ; leur organotropisme varie selon le composé chimique, et leur mécanisme repose sur la compétition avec le soufre ou sur les qualités réductrices de cet élément.

BIODISPONIBILITE

Sélénium alimentaire

Le sélénium alimentaire est surtout présent dans les protéines végétales sous forme de sélénométhionine qui représente la forme chimique dominante (44).

Il est également présent dans les aliments d'origine animale, viande et surtout poisson.

Le sélénium est associé aux protéines. Il existe un parallélisme entre proportion de protéines alimentaires et contenu en sélénium (44).

Si l'on tente de suivre les voies du sélénium alimentaire, le parallélisme entre contenu du sol et contenu des aliments n'est pas parfait (44). En effet, nous avons décrit plus haut le comportement différents des plantes quant à l'absorption ; de plus l'absorption par les plantes peut être altérée comme nous l'avons dit par la présence de Fer et d'Aluminium dans le sol.

Le rôle du sélénium dans l'eau de boisson est discuté, nul pour Burk (44), appréciable pour Shamberger et Andrews (7).

La dose journalière ingérée est variable (5) chez l'homme et son appréciation difficile.

TABLEAU XVI

Contenu journalier en  $\mu\text{g}$  par jour dans les repas.

Sélénium	Pays	Référence
62 23 à 210 6 à 70 150 à 220	USA (Vermont) Suède Nouvelle Zélande Canada	269 Wester in 330 Griffiths in 44 323

Thompson et Collaborateurs ont étudié 4 repas composites issus de 3 villes quant à leur contenu en sélénium. Ils trouvent la composition suivante :

TABLEAU XVII

Contenu en sélénium de 4 repas composites issus de 3 villes canadiennes (323).

Aliment	$\mu\text{g}$ de sélénium par jour
Céréales	62 à 112
Viande Volaille Poisson	25 à 90
Lait	5 à 25

Les auteurs insistent sur le risque de carence que représentent les aliments lactés.

Extrapolant sur l'ensemble du Canada, ils estiment que l'apport journalier est de 197 µg/jour se répartissant ainsi : 98 µg issu du blé, 21 µg du porc, 24 µg des volailles, 17 µg du poisson.

Le poisson représente une source importante de sélénium, comme le montre le tableau suivant.

TABLEAU XVIII

Contenu en sélénium de divers aliments en mg/kg.  
(matière sèche)

Cabillaud	1,38
Maquereau	6,17
Soja	0,42
Gluten de blé	0,54

La cuisson des aliments, dont les effets sur la composition chimique sont mal connus, détermine peu de pertes de sélénium (135).

La zone toxique pour l'homme, par voie alimentaire, n'est pas connue précisément.

Les variations du sélénium alimentaire selon les pays sont mal connues.

#### Nutrition parentérale

La nutrition parentérale est une situation de carence, car les solutés sont très pauvres en sélénium.

Cette carence a été décrite par l'équipe de Dunedin (McKenzie in 330) en 1976 en Nouvelle Zélande.

Ces auteurs (330) mettent en évidence une baisse du sélénium sanguin après la mise en place de la nutrition parentérale, survenant une semaine après le début de cette thérapeutique et une diminution de l'excrétion urinaire et fécale. Les malades présentant des pertes digestives ont un facteur de risque carenciel supplémentaire. Enfin, la chaleur régnant dans les hopitaux leur semble un facteur d'augmentation de l'excrétion sudorale.

La même équipe trouve à l'occasion d'un cas présenté plus haut un contenu en sélénium diététique à la limite du détectable en fluorométrie (332) et une balance en sélénium négative ( $-10 \pm 1,7$  µg Se/jour).

L'équipe de Dunedin a dosé le sélénium dans divers solutés de nutrition parentérale et a comparé ces résultats à ceux connus pour la diète journalière de 3 pays.

TABLEAU XIX

Apports journaliers de sélénium en µg dans une population normale ou soumise à nutrition parentérale aux USA, en Suède ou en Nouvelle Zélande(330).

Population normale		Alimentation parentérale
USA	60-150	Hydrolysate de caseine 32
Suède	23-210	Mélange d'acides aminés <1
		Mélange d'acides aminés et de lipides 9
Nouvelle Zélande	6-70	Mélange d'acides aminés <0,6

Smith et Goos (292) ont fait le même travail, et parviennent à la conclusion que l'apport journalier est correct, ceci étant largement lié à un contenu élevé en sélénium dans la fraction glucidique de leur soluté. Ce résultat isolé ne peut s'étendre à l'ensemble de la nutrition parentérale.

Notons à propos de la nutrition parentérale qu'il existe une dissociation entre sélénémie et GSH Px érythrocytaire (175).

#### TABLEAU XX

Facteurs influençant le statut en sélénium des patients recevant une nutrition parentérale (332).

- . Localisation géographique
- . Etat nutritionnel et apports diététiques préexistants
- . Maladie préexistante
- . Contenu en sélénium des solutés de nutrition parentérale
- . Transfusion sanguine ou de produits sanguins
- . Pertes constantes, surtout si excessives
- . Stress traumatiques ou infectieux
- . Age
- . Durée de la nutrition parentérale

#### Absorption intestinale

Janghorbani (145) la trouve chez 4 volontaires, ayant absorbé du sélénium 75 sous forme de sélénite de sodium, à : 55,99,79,69% pour une dose de 54,4 µg/24h et à 50,76,71,73% pour une dose de 108,8 µg.

Thompson et Stewart (in 44) ont évalué cette absorption chez 3 volontaires sains à 70,64 et 44%.

Les résultats de Janghorbani suggèrent une discrète tendance à la baisse de l'absorption si le statut en sélénium est satisfaisant.

Le sélénium (sélénite, séléniate, séléniure) est transporté passivement à travers la barrière intestinale (203). La sélénométhionine a le même vecteur que la méthionine (202,203).

#### Biodisponibilité

Tous les composés non cristallins du sélénium sont biodisponibles de manière variable selon la molécule et l'animal.

Voici, chez le rat, la dose efficace 50% pour prévenir la nécrose hépatique au rat en mg par kg de matière sèche alimentaire.

#### TABLEAU XXI

Biodisponibilité globale de diverses formes chimiques de sélénium pour le rat (271).

. Sélénite de sodium	22
. Séléncystine	24
. Acide benzyl-séléniure	67
. Séléno-uracile	environ 600
. Séléniure de phénol	1340
. Sélénium métallique gris	plus de 3000

De nombreux autres composés ont été testés en particulier chez le rat. Tous sont biodisponibles, dans des proportions variables ; aucune règle permettant d'envisager la biodisponibilité en fonction de la structure ne semble émerger (271).

La sélénite de sodium est la forme la plus utilisée en matière de correction des carences (155,62,126) per os. Il semble que le sélénite de sodium doit peu satisfaire dans la correction par voie parentérale.

L'équipe d'Otago (331) préfère la séléénométhionine pour cette voie qui donne une meilleure rétention.

La séléénométhionine semble être la forme la plus courante du sélénium alimentaire. Chez le rat la biodisponibilité du sélénium pour la GSH Px est meilleure si le contenu de la diète est satisfaisant en méthionine (311) la séléénométhionine étant probablement utilisée dans les synthèses protéiques.

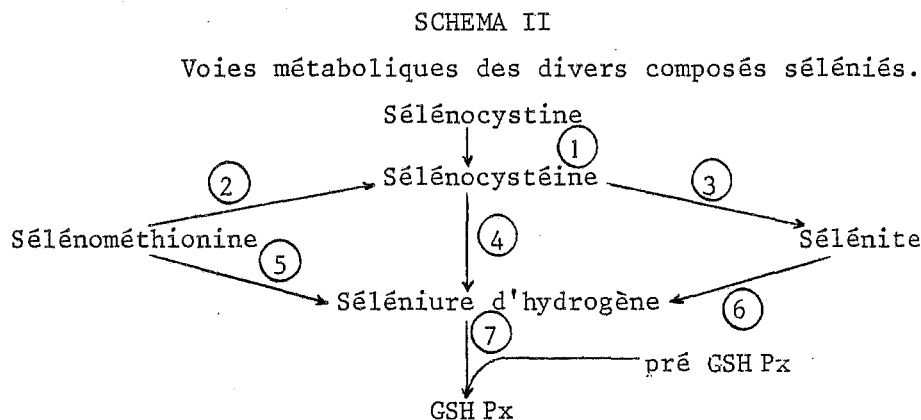
D'autres acides aminés séléniés existent et sont biodisponibles (44).

La biodisponibilité du sélénium dans les aliments bruts pour la GSH Px des volailles est exprimée dans le tableau suivant.

TABLEAU XXII  
Biodisponibilité pour la GSH Px des poussins  
Leghorn de diverses sources de sélénium.

Aliment	% de protéine	Sélénium total en mg/kg	% de Biodisponibilité
Cabillaud	69,5	1,38	48
Maquereau	76,3	6,17	34,1
Soja	45	0,42	17,5
Glutèn de blé	58,7	0,54	25,7
Séléénométhionine			78,3
Sélénite de sodium			100

Sunde et Koekstra ont étudié l'interconversion des divers composés séléniés sur le foie perfusé du rat, et donnent ce schéma (314) :



- ① ② et ③ sont conformes aux réactions des acides aminés soufrés.
- ⑤ Dégradation probable de la séléénométhionine par une voie proche de la transamination de la méthionine.
- ⑥ Réduction du sélénite en séléniure.
- ⑦ Hypothétique GSH Px en synthétase.

D'autres résultats obtenus chez les bovins (317) indiquent que l'interconversion semble n'être qu'hépatique.

L'utilisation de la séléénométhionine dépend d'un apport satisfaisant en vitamine B6 (345).



## LE TRANSPORT DU SELENIUM

Le sélénium ajouté in vitro au plasma ne se lie pratiquement pas aux protéines, liaison qui ne se déroule qu'en présence des érythrocytes (47,206).

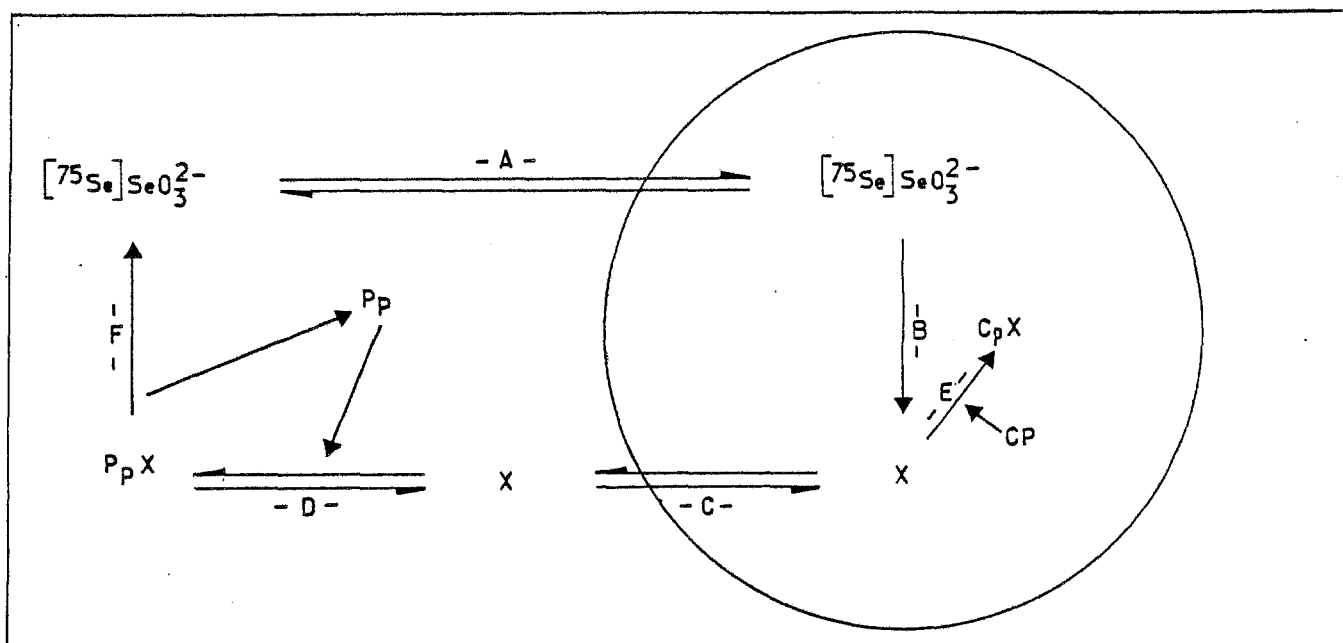
Les érythrocytes sont vecteurs eux aussi du sélénium dans deux compartiments. Le premier d'entre eux est représenté par la GSH Px. Le second n'est pas parfaitement identifié. Après une dose traceuse intra-veineuse, il existe deux pics de concentration érythrocytaire, le premier vers la 3<sup>e</sup>-5<sup>e</sup> heure, le second de la 3<sup>e</sup> à la 13<sup>e</sup> semaine (145).

Les érythrocytes transforment le sélénium pour le rendre liable aux protéines probablement sous forme d'un trisulfure (145).

Le transport a fait l'objet d'un modèle.

### SCHEMA III

Modèle du métabolisme in vitro du  $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$  dans les 30 premières minutes de marquage des érythrocytes. (206).



Le schéma décrit comment le  $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$  dans le plasma s'équilibre avec l'érythrocyte (réaction A), puis l'activation de l'anion en composé X (réaction B). Dans des conditions métaboliques normales, le composé X quitte l'érythrocyte et se lie aux protéines plasmatiques (réactions C et D). La réaction F représente une voie métabolique mineure rendant le  $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$  capable d'être recyclé dans l'érythrocyte. La formation du complexe final est représentée par la réaction E qui survient quand aucun accepteur disponible du composé X n'est présent à l'extérieur de l'érythrocyte. Les réactions A, C et D sont probablement réversibles.

Le vecteur plasmatique essentiel du sélénium est représenté par les lipoprotéines (LDL et VLDL) qui se lient au sélénium par leurs résidus sulfhydryl (44).

Les études réalisées chez l'homme et l'animal ont mis en évidence une disparition rapide du sélénium plasmatique, puis la réapparition entre 1 et 6 heures, avec un maximum à la 6<sup>e</sup> heure (8<sup>e</sup> à 12<sup>e</sup> heure pour 145).

Il existe un continuum de marquage entre VLDL et LDL (43,44).

Les résultats récents indiquent que le sélénium se lie aux lymphocytes par des liaisons sulphydryles (244). L'importance physiologique de ce dernier vecteur reste à préciser.

Cette question du transport du sélénium mérite une certaine vigilance car ces résultats paraissent discordants de ce que l'on sait du transport des autres oligo-éléments. Les expérimentations sont toutefois cohérentes.

### Stockage

Le foie et le rein ont un rôle de stockage essentiel comme le montrent les résultats de Rico et Coll (253) obtenus par autoradiographie chez les souris.

TABLEAU XXIII

Répartition du sélénium ( $\text{Na}_2 \text{}^{75}\text{SeO}_3$ ) dans les organes en fonction du temps écoulé depuis le marquage chez la souris (253).

	1 h	4 h	24h	48h	8 j	15 j	1 m
Encéphale	+	+	+	+	+	+	+
Coeur	++	++	++	++	+	+	+
Sang	++	+	++	+	+	0	0
Rate	++	++	++	++	+	+	+
Poumons	++	++	++	++	++	+	+
Foie	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++
Vésicule biliaire	0 à +	++	+	+	+	0	0
Contenu stomacal	+	+	0	0	0	0	0
Paroi stomacale	+	++	+	+	+	+	+
Contenu intestinal	+	+	0 à +	0 à +	0 à +	0	0
Paroi intestinale	++	++	++	++	++	+	+
Contenu caecal	0	+++	++	+	0	0	0
Paroi caecale	++	++	++	++	++	+	+
Glandes salivaires	0	++	++	+++	+++	+++	++
Bassinnet du rein	++	++	++	++	+	+	+
Parenchyme rénal	++++	+++	++++	++++	+++	++++	++++
Urine vésicale	+++++	++++	++	0 à +	+	+	0 à +
Os	++	++	+++	+++	+++	++	++
Cartilages	0 à +	0 à +	0 à +	0 à +	0 à +	0	0
Muscle	++	++	++	++	++	+	+
Tégument et poils	+	+	+	+	+	+	+
Oeil	++	++	+	+	+	+	+
Graisse brune dorsale	0	++	++	+++	+++	++	++

### EXCRETION URINAIRE

Elle constitue la régulation essentielle lorsque le sélénium est présent en quantité physiologique (44).

Dans l'urine, le sélénium se répartit entre deux formes chimiques, l'ion triméthyl-sélénium et le composé  $U_2$ . Ces résultats obtenus chez l'animal sont probablement transposables chez l'homme (231,44).

Le composé  $U_2$  a été isolé par chromatographie. Sa nature est inconnue, et l'on en sait le caractère volatile (44,232).

Les résultats expérimentaux situent le pic précoce d'excrétion urinaire vers la 5<sup>e</sup> heure chez l'homme (145).

TABLEAU XXIV

Répartition des deux métabolites urinaires du sélénium selon le temps, en pourcentage de la dose traceuse injectée (44).

Heure de collecte après l'injection	$(Me)_3 Se^+$	$U_2$
0-3	14,0	19,4
3-5	16,2	33,2
5-10,5	21,3	33,6

### EXCRETION FECALE

Elle est modeste et diversement appréciée par les auteurs (44,269). Schroeder (269) estime qu'elle représente 15% des pertes. Après une dose traceuse per os (sélénite de sodium), le pic d'excrétion se produit au 2<sup>e</sup> jour, puis la courbe revient lentement à la valeur initiale (145). Ceci indiquerait donc une absorption initiale importante suivie d'une excrétion digestive précoce.

### EXCRETION SUDORALE

Mal évaluée, elle existe toutefois (269) et représente selon l'équipe de Dunedin, une source de déplétion en milieu hospitalier en raison de l'atmosphère parfois surchauffée (332).

### EXCRETION PULMONAIRE DU SELENIUM

Pour des doses subtoxiques et toxiques, le sélénium fait l'objet d'une excrétion pulmonaire sous forme de diméthyl sélénium (127,205), qui correspond à l'odeur aliacée de l'haleine que présentent les individus intoxiqués.

Ce composé est synthétisé par le foie (101).

### REGULATION DU SELENIUM DE L'ORGANISME

En situation de carence, il existe probablement une discrète augmentation de l'absorption.

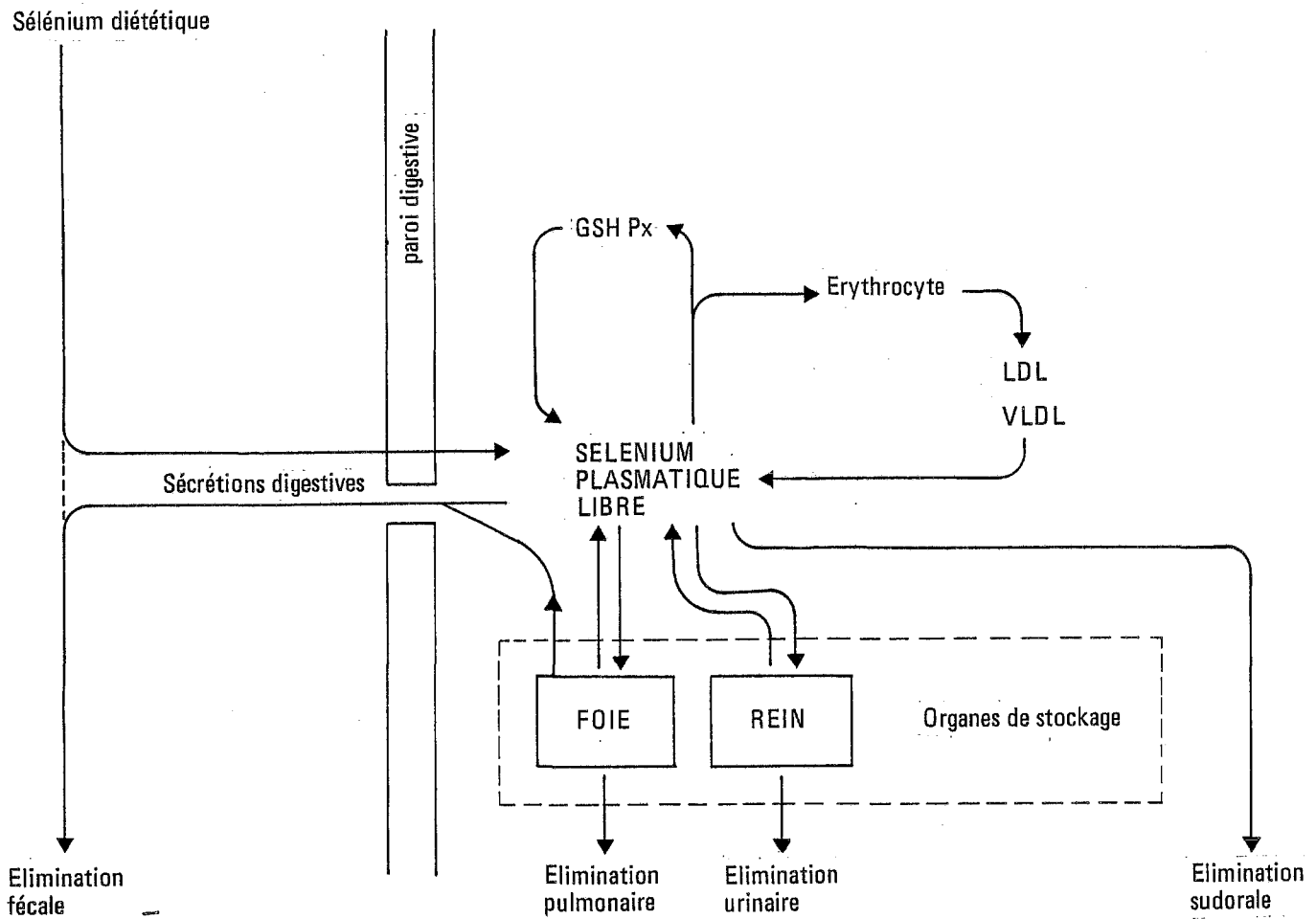
Dans la zone physiologique, la régulation semble être effectuée par le rein, qui se comporte comme s'il existait un  $Tm Se$ .

En situation d'excès, l'émonctoire pulmonaire excrète du sélénium diméthylé.

La demi-vie du sélénium a été évaluée à 65 jours (Cavalieri in 44) ou à 70 jours pour la sélénométhionine (Lathrop in 44).

On trouvera en annexe une compilation des valeurs du dosage du sélénium des organes humains.

SCHEMA IV



SCHEMA HYPOTHETIQUE DES VOIES METABOLIQUES DU SELENIUM

## EVALUATION DU STATUT EN SELENIUM

C'est là une discussion traditionnelle en matière d'oligo-éléments que certains considèrent comme philosophique et vaine.

La question n'est claire que pour les doses toxiques. Le dosage ne peut se faire de manière fiable que dans les gaz expirés, l'ascension du sélénium sanguin étant beaucoup moins fidèle pour ces doses (44).

Dans les autres circonstances, les réponses sont plus diversifiées.

Il semble que pour une étude de masse, épidémiologique, le dosage du sélénium des cheveux soit commode car il donne une tendance et les échantillons se conservent bien. La seule réserve tient à l'utilisation de Shampooing au sélénium. Les Chinois ont utilisé cette méthode (156).

Le sélénium a été dosé dans les urines, mais cette solution ne me semble pas satisfaisante car il existe dans l'urine des composés volatiles, et l'excrétion urinaire du sélénium semble être liée à l'intégrité de la fonction rénale (129).

Burk a évalué le statut en sélénium par la mesure de l'avidité des globules rouges pour cet élément (47). Cette technique élégante me semble complexe et nécessite un laboratoire habilité à l'usage des radio-éléments.

La solution habituelle est le dosage du sérum du sang total ou du plasma.

Ces solutions sont commodes, mais elles ne permettent pas de mesurer le stock tissulaire du sélénium.

L'évaluation du sélénium par la mesure de la GSH Px comme certains l'ont fait (336) est une stupidité car le sélénium n'est pas le seul déterminant de l'activité GSH Px.

Il serait intéressant de doser la sélénocytie lors de diverses situations, en particulier de carence. Ce dosage pourrait être effectué sur les érythrocytes, mais surtout lors de biopsies musculaires, car nous avons signalé la lenteur de la restauration du stock tissulaire de sélénium dans les carences profondes (observations de Johnson).

Je pense que l'apport de sélénium à un patient et l'évaluation des excréctions est une méthode fiable bien que triviale.

## VARIATIONS DU SELENIUM TISSULAIRE

En dehors des carences diététiques en sélénium, il existe quelques circonstances morbides où se manifeste une déplétion :

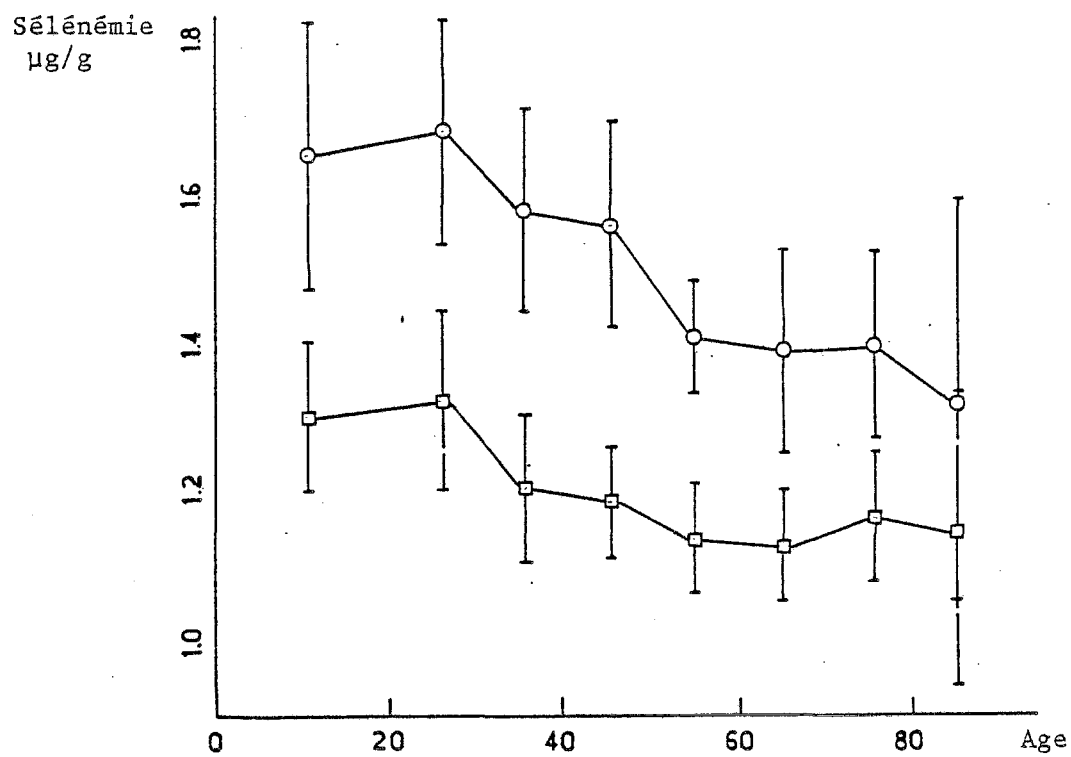
- maladies inflammatoires du tube digestif (301)
- phénylcétonurie (189)
- mucoviscidose
- cancers, où sélénium et albuminémie sont corrélés, argument non univoque pour la dénutrition (256).
- brûlures étendues (269)
- cirrhoses et hépatites sévères (1,280) où il existe une variation de la force de la liaison protéique (280).
- maladie du Légionnaire (55).

La grossesse s'accompagne d'une baisse du sélénium plasmatique (19). Les nouveaux-nés ont un sélénium plasmatique relativement bas (114,75), et les prématurés ont une sélénémie plus basse encore (6) corrélée à la durée de la grossesse et à la sélénémie maternelle (6).

Ce statut néo-natal semble s'intégrer dans un ensemble biologique de médiocre possibilité de réaction aux oxydants (115).

TABLEAU XXV

Variations de la sélénémie selon l'âge. (269)



○ Erythrocytes

□ Plasma

Le sélénium a été dosé dans des cristallins normaux et cataractiques (315) et ces derniers ont constamment un sélénium bas, quel que soit la série de référence.

L'insuffisance rénale, responsable de perturbations de quelques oligo-éléments, s'accompagne d'un sélénium plasmatique aux valeurs supérieures de la normale (37).

L'exercice physique accroît significativement le sélénium plasmatique du cheval et ne modifie pas celui du rat (31). Je ne connais pas de résultats chez l'homme.

#### INTERACTIONS

Le sélénium a été particulièrement étudié dans ses relations avec les dérivés organiques du mercure.

TABLEAU XXVI  
Interactions du sélénium avec le mercure

	Site d'évaluation de l'action	Action Se	Référence
Mercure organique ou inorganique	Cultures secondaires de moelle osseuse de souris	Inhibition toxicité	309
Chlorure de mercure	Néphropathie du rat dosage du mercure lié aux protéines rénales (rat)	Protection Pas de fixation du mercure	32 207
Méthyl Mercure	Cellules d'hépatomés (rat) fibroblastes et lymphocytes humains Cailles du Japon nourries avec du thon contenant du méthyl mercure	protection réduction toxicité	3 102
Dérivés organiques du mercure	Excrétion biliaire	accrue	4

Cette constatation de la réduction de la toxicité du mercure par le sélénium peut s'expliquer par la synthèse d'un dérivé : le sélénide di-méthylmercurique observé chez le lapin recevant du méthyl mercure et du Se (220). Cette synthèse aurait pu être envisagée dès 1973 car Koeman et Coll avaient remarqué un rapport entre ces deux éléments (161).

D'autres relations ont été étudiées :

- l'arsenic augmente l'excrétion biliaire du sélénium, et diminue l'excrétion pulmonaire des deux éléments administrés à doses subtoxiques (183,125).
- le sélénium inhibe l'effet tératogène du Cadmium et de l'Arsenic (183).

## ACTION PHARMACOLOGIQUE DU SELENIUM

Le sélénium a certaines propriétés que l'on ne peut pas toujours aisément rapprocher de la physiologie de cet élément.

L'action du disulfure de sélénium sur le Pityriasis Versicolor et les dermatoses séborrhéiques est bien connue. L'eau de la Roche Posay aux qualités antiprurigineuses et au tropisme cutané contient beaucoup de sélénium et des silicates.

La méthémoglobinémie induite par les médicaments est réversible in vitro par du sélénium, à une dose de 30% de la DL.50 (136), de même que celle induite par les nitrites (196).

L'effet cryoprotecteur des composés séléniés a été étudié par une équipe de RDA (197,198,199) qui prouve l'efficacité de ces composés et qui met en évidence une inhibition de la peroxydation consécutive à la génération des radicaux libres détectés par chémoluminescence spontanée vers  $-40^{\circ}\text{C}$  et  $-70, -80^{\circ}\text{C}$ . Dans ces gammes de températures, l'action de la GSH Px semble devoir être exclue.

L'action du sélénium dans diverses circonstances d'hypoxie tissulaire a été étudiée par plusieurs équipes Soviétiques.

Pour le myocarde, Seiffulla et Coll (275) ont montré que le sélénium et la vitamine E protègent la phospholipase mitochondriale du rat soumis à une occlusion coronaire. Ils estiment que le sélénium améliore la résistance membranaire mitochondriale, protégeant l'activité enzymatique.

Toujours sur le myocarde du rat, Nikolaev et Coll (223) en réalisant des occlusions coronaires, ont montré la réduction de l'intensité des signes électriques et la taille de l'infarctus par 30% de sélénite de sodium 24h avant la ligature et pendant 7 jours. Ils ont montré que l'occlusion coronaire s'accompagne d'une chemoluminescence révélant des radicaux libres et d'une peroxydation lipidique, ces faits étant corrélés à l'intensité des dommages myocardiques.

Krasova et Coll. (164) ont montré que le myocarde ischémié d'animaux ayant reçu à titre préalable du sélénium et de la vitamine E contient plus d'ATP et d'ARN que le myocarde ischémié d'animaux non supplémentés.

Les auteurs estiment que dans cette circonstance, sélénium et vitamine E permettent au myocarde de conserver ses possibilités énergétiques et ses facultés de régénération.

Shvetsov et Coll (288) ont évalué l'action du sélénium et de la vitamine E dans le choc hémorragique expérimental du chien. Lorsque ces substances sont injectées au préalable chez l'animal, la restauration spontanée de la perfusion périphérique et de la pression artérielle est meilleure dans le groupe traité.

Ces expérimentations sont décevantes, les auteurs utilisant toujours vitamine E et sélénium, sans donner d'explication.

Le sélénium a fait l'objet de travaux comme agent de diagnostic scintigraphique pour les parathyroïdes, le pancréas, les lymphomes et autres tumeurs (44) sans que l'usage en soit répandu en raison de la 1/2 vie des isotopes utilisés, de la complexité de leur préparation mais surtout à cause des résultats très médiocres du marquage.

De nombreux composés séléniés ont été synthétisés mais leur usage thérapeutique ne s'est pas répandu car ils n'offrent aucun avantage décisif (44).

## SELENIUM ET BACTERIES

Le bacille tuberculeux pousse mieux dans des milieux de culture contenant du sélénium (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (142) puisqu'au 5 $^{\circ}$  jour les bacilles sont visibles sur la culture.

La même remarque a été faite sur Legionella Pneumophila (145), et il est très troublant de savoir (55) que le sélénium est significativement abaissé dans la maladie du Légionnaire.



### LE RISQUE CARCINOGENE DU SELENIUM

Au cours des années 50, sont parus aux Etats-Unis plusieurs articles mettant en cause le sélénium comme carcinogène. Ces publications n'ont pas été confirmées ultérieurement, mais ont eu des conséquences sur le mouvement des idées et la législation aux USA.

Si l'on en croit les auteurs ayant récemment écrit sur le sujet, les expérimentations originales étaient méthodologiquement erronées, et la classification histologique insuffisamment fine (269,166).

A partir de quelques travaux, les auteurs écrivant sur le sujet ont repris ce concept sans esprit critique, et le sélénium a été reconnu carcinogène par la FDA.

Cette classification a eu des conséquences financières importantes chez les éleveurs.

Ce courant de pensée est épistémologiquement intéressant car il met en évidence une fois de plus les conséquences néfastes des travaux bibliographiques non critiques et le phénomène d'amplification associé à la perte des réserves émises par l'auteur de la publication princeps.

Actuellement, l'on admet que le sélénium est discrètement mutagène (225,226, 227,228,338) et que la mutagénéité est proportionnelle à l'induction de radicaux libres (248) comme tout métal en milieu biologique.

## SIGNIFICATION ET METABOLISME DES PEROXYDES

---

La compréhension du rôle de la Glutathion Peroxydase impose de situer la signification et le métabolisme des peroxydes.

Les peroxydes sont générés par un processus quasi-univoque : apparition d'un radical libre.

Un radical libre est une molécule possédant sur sa couche électronique externe un électron célibataire. Hautement réactifs, les radicaux libres vont agir sur de nombreuses molécules, conduisant à une altération marquée de forme et de taille donc de fonction de ces molécules (70).

Les principaux radicaux libres dépendent de l'oxygène et de l'eau ( $\text{OH}^\cdot, \text{H}^\cdot, \text{H}^\cdot\text{O}_2^\cdot$ ) (70).

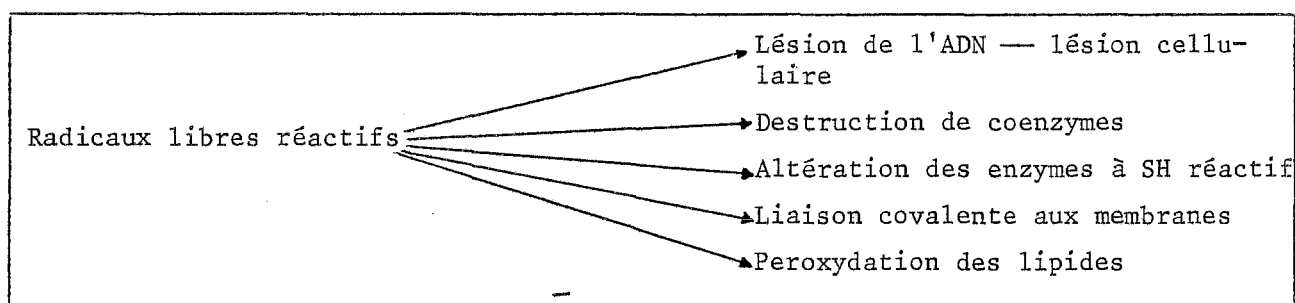
Les principales molécules lésées par les radicaux libres sont (70) :

- les lipides membranaires
- les acides nucléiques
- les protéines.

Ces réactions sont diffusantes dans la cellule.

### SCHEMA V

Les sites d'action des radicaux libres (290)



Les enzymes ont pour intermédiaire des radicaux libres ; cette donnée expliquant probablement les qualités cinétiques des enzymes. Cette existence a été prouvée pour un certain nombre d'enzymes : galactose oxydase, indoléamine dioxygénase (95) la succinate deshydrogénase oxydase, plusieurs flavines deshydrogénases (95). Enfin, la chaîne respiratoire réduisant l'oxygène moléculaire en eau passe par plusieurs stades incluant des radicaux libres.

Ainsi la chimie des radicaux libres déborde de son domaine usuel qu'est la radiochimie.

## LES PEROXYDES

Ils sont depuis longtemps bien connus en chimie alimentaire puisqu'ils représentent le substratum du rancissement des graisses insaturées.

Leur mise en évidence en physiologie se heurte à des obstacles techniques en raison de la cinétique extrêmement rapide de ces composés.

En physiologie ils sont présents dans de nombreuses circonstances :

- la lyse bactérienne par les leucocytes est liée à la fabrication de radicaux libres (16,27,95,160,192,259) induisant de manière physiologique une certaine peroxydation des lipides.

- le métabolisme des prostaglandines implique un intermédiaire peroxyde ou superoxyde (192) conduisant au malonyl dialdéhyde (MDA) bien identifié lors de l'agrégation plaquettaire.

- la photochimie de la vision implique la libération d'un oxygène singulet hautement réactif (307) exposant à peroxydation (150,153).

- l'exercice physique correspond à la mise en circulation de peroxydes (328,31).

- les peroxydes sont présents dans le tissu placentaire, mais il n'est pas d'explication univoque : s'agit-il de sénescence, est-elle en relation avec le mécanisme encore obscur de l'accouchement où les prostaglandines sont impliquées, est-elle en relation avec l'anoxie, facteur de peroxydation ?

Les peroxydes bien que physiologiques, peuvent être cytotoxiques (105) et une stratégie existe dans la cellule pour leur destruction.

Les catalyseurs les plus puissants de la peroxydation sont le fer coordonné et les hémoprotéines (318) situés à proximité immédiate des membranes. Les métaux sont de puissants catalyseurs. Le fer quel que soit son état (247,74) joue un rôle pathogène par le biais des peroxydes dans l'hémochromatose (123), le cuivre est aussi pathogène par induction de peroxydation dans la Maladie de Wilson (71).

Les peroxydes ont été impliqués comme intermédiaires dans de nombreuses intoxications. Citons l'épidémie de "pneumopathie atypique" espagnole (351), le tétrachlorure de carbone (71,77,110,190), le DDT, l'halothane, les alcools, les oxydes d'azote et de soufre, les aldéhydes (15), le paraquat et le diquat (45,95,240,250), les hydrocarbures. La toxicité de l'oxygène et de l'ozone peuvent s'expliquer par la peroxydation (157). Les oxydants sont susceptibles d'induire la peroxydation du tissu pulmonaire et de léser la phagocytose et la bactéricidie des macrophages alvéolaires (157).

Les peroxydes interviennent dans la pathogénie de l'inflammation banale ou pathologique (2,93) de la cataracte (240), la polyarthrite rhumatoïde (219), le diabète (265), les anémies hémolytiques néo-natales (114), l'hépatite B, la maladie des membranes hyalines (36), la lipofuscinose céroïde (11,193,260), l'acné banal (93), l'anoxie (74). Pour l'alcoolisme, malgré quelques objections (122), les peroxydes semblent être intermédiaires pathogènes.

Les peroxydes ont été impliqués en matière de vieillissement (289) sur deux types d'arguments : identité des modifications dues aux radiations et à l'âge ; les pigments observés dans le vieillissement (lipofuscines, céroïdes) sont probablement des composés lipido-protéiques peroxydés\* (318) dont l'accumulation est accrue par des carences en anti-oxydants (310) bien que l'unanimité ne se fasse pas (24).

\* Note : ce seraient des bases de Schiff qui ont un spectre en fluorescence identique issues de la réaction de MDA avec des acides aminés, les bases des acides nucléiques et des phospholipides.

L'anion superoxyde généré enzymatiquement est capable de dépolymériser l'acide hyaluronique impliqué dans la fonction articulaire (95). Il est troublant de noter que le MDA plasmatique est bien corrélé avec l'activité des polyarthrites rhumatoïdes (219) et que le lévamisole inhibe la peroxydation lipidique (165).

Nous avons cité le rôle pathogène du cuivre dans la maladie de Wilson. Sa thérapeutique déplétive par le D-pénicillamide s'accompagne d'une chélation des radicaux libres par cette molécule (290).

#### LES PEROXYDES ET LEUR CHIMIE

L'aérobiose permet aux organismes de fonctionner à un niveau énergétique élevé. Ce style d'existence impose la manipulation d'oxygène, qui pour être réduit complètement en eau, consomme 4 électrons et 4 ions  $H^+$ . Entre l'oxygène moléculaire et l'eau, existent des étapes radicaux libres ou susceptibles d'induire peroxydation.

Klebanoff fournit un texte lumineux sur le métabolisme de l'oxygène (160).

"Les électrons sont en général associés en paires stabilisées par des spins opposés. L'oxygène moléculaire à son état basal contient 2 électrons célibataires aux spins de même direction. L'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) est formé quand une absorption d'énergie déplace un de ces électrons à une orbite de plus haute énergie, avec une inversion de spin. Il existe 2 formes d'oxygène singulet (oxygène singulet delta ( $\Delta^1O_2$ ) où les électrons de nouveau appariés occupent le même orbite, et l'oxygène singulet sigma ( $\Sigma^1O_2$ ) où les électrons de spin opposé occupent des orbites différentes. L'oxygène singulet delta a un état d'énergie plus bas (22K cal) par rapport au niveau basal que l'oxygène singulet sigma (38K cal), mais une durée de vie considérablement plus grande. La durée de vie de l'oxygène singulet delta est seulement de 2  $\mu s$  dans l'eau. [...]

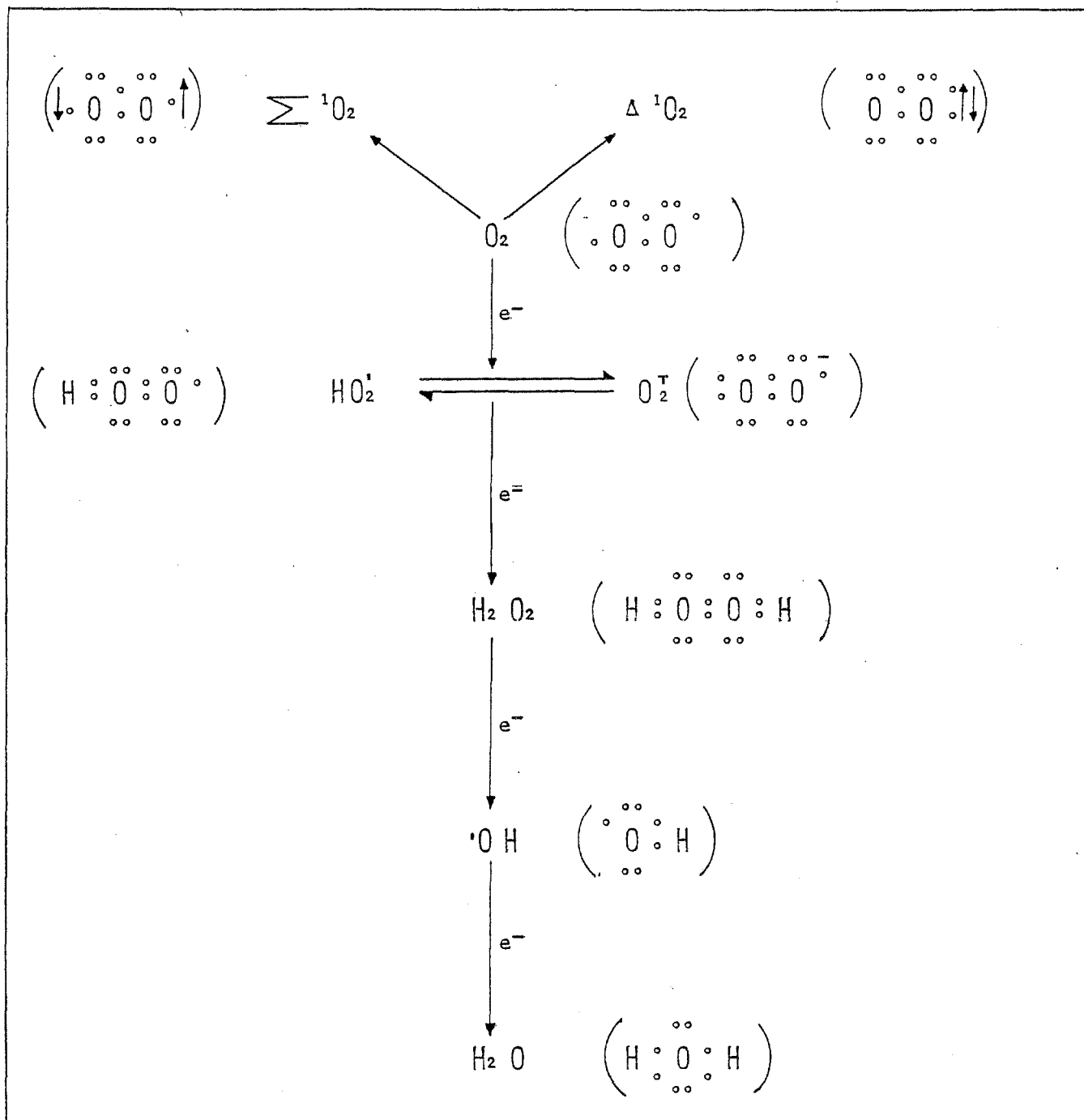
L'oxygène singulet dissipe son excès d'énergie par rayonnement thermique, par émission de lumière ou par réaction chimique. La réactivité chimique de l'oxygène singulet en solution est due principalement, sinon totalement à la forme delta, à cause de sa durée de vie et de sa configuration électronique. L'oxygène singulet delta est un électrophile fort qui réagit avec des composés riches en électrons, comme les liaisons insaturées Carbone-carbone, pour former des produits oxygénés caractéristiques [....].

Un certain nombre d'agents peuvent lier l'oxygène singulet et par là inhiber les réactions dépendant d'un oxygène singulet.

Ces agents comprennent : le  $\beta$  carotène, [...], la bilirubine, l'histidine, l' $\alpha$  tocophérol, l'acide ascorbique. On doit insister sur le fait que l'inhibition par ces agents n'est pas en soi une preuve de l'existence de l'oxygène singulet car leur action n'est pas limitée au piégeage de l'oxygène singulet.

L'oxygène singulet émet de la lumière lorsque les électrons rechutent à un niveau d'énergie plus bas. [....]

SCHEMA VI  
Les diverses formes d'oxygène (160)



- $e^-$  électron  
 $O_2^-$  anion superoxyde  
 $HO_2^\bullet$  radical perhydroxy  
 $H_2O_2$  peroxyde d'hydrogène  
 $\bullet OH$  radical hydroxy  
 $^1O_2$  oxygène singulet  
 $\Sigma^1O_2$  oxygène singulet sigma  
 $\Delta^1O_2$  oxygène singulet delta

L'oxygène singulet est également un intermédiaire des diverses réactions conduisant de l'oxygène à l'eau.

Si l'on sait dans un milieu artificiel synthétiser les divers radicaux libres ou peroxydes, la fabrication d'oxygène singulet n'est jamais isolée, mais s'accompagne des autres radicaux libres.

Ces espèces chimiques sont transformées par 3 systèmes enzymatiques (95).

TABLEAU XXVII

Les enzymes du catabolisme des peroxydes et des radicaux libres.

$O\bar{2} + O\bar{2} + 2H^+$	$\longrightarrow$	$H_2O_2 + O_2$	Superoxyde Dismutases
$H_2O_2 + H_2O_2$	$\longrightarrow$	$2H_2O + O_2$	Catalases
$H_2O_2 + RH_2$	$\longrightarrow$	$2H_2O + R$	Peroxydases

Cette stratégie n'est pas totalement efficace en toute circonstance et c'est là que la peroxydation peut diffuser dans la cellule.

Notons d'emblée que la mesure de la  $PO_2$ , même tissulaire, ne fournit que de médiocres indications en raison de l'inhomogénéité de la diffusion de l'oxygène dans les compartiments tissulaires et cellulaires (70).

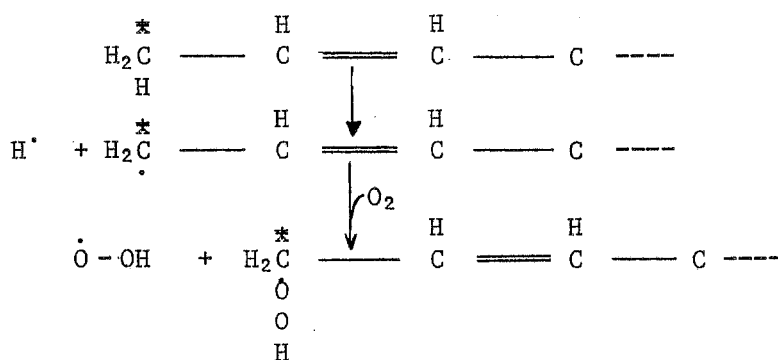
La chimie de l'oxygène rend compte de l'aptitude de cet élément à être un diradical (70), c'est à dire à se trouver entre les 2 formes chimiques suivantes :



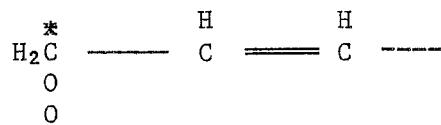
Utilisant cette propriété, l'oxygène va pouvoir donner des composés peroxydés, c'est à dire comprenant une liaison de type O-O.

Les peroxydes lipidiques sont les plus répandus car leur insaturation les rend vulnérables.

L'inhibition de la réaction concerne les carbones  $\alpha$  méthylés (\*) dont les H allytiques vulnérables sont réactifs (80).

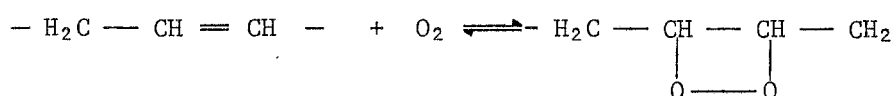


La réaction arrêtée ici à un hydroperoxyde, pourra se poursuivre ainsi :



et cette molécule appartiendra alors à une chaîne de réactions.

Le diradical oxygène peut s'additionner sur la molécule lipidique.



Le produit, qui est un peroxyde, va en raison de sa réactivité, se dégrader. La vulnérabilité des liaisons croît avec leur insaturation comme le montre le tableau suivant.

TABLEAU XXVIII

Relation entre le nombre de doubles liaisons d'un acide gras insaturé et l'aptitude à la peroxydation (68).

Nombre de doubles liaisons	2	4	5	6
Aptitude à la peroxydation	1	4	6	8

Dahle, Hill et Holman (68) ont précisé la vulnérabilité des diverses molécules lipidiques et mis en évidence la multiplicité des produits de la peroxydation. Ils ont précisé que le test à l'acide thiobarbiturique (TBA) ancien et dont on savait la valeur en matière de peroxydation permettait de mesurer le malonyl-dialdéhyde (MDA), métabolite essentiel des peroxydes.

Ils ont montré que les lipides polyinsaturés soumis à peroxydation ne donnent lieu à formation de MDA que s'il existe une liaison  $\beta$ - $\gamma$  insaturée. Le nombre de molécules de MDA produites par la réaction sur un lipide est proportionnel au nombre de liaisons  $\beta$ - $\gamma$  insaturées présentes sur ce lipide. Comme le montre le tableau ci-après, le nombre d'isomères croît avec le nombre de doubles liaisons  $\beta$ - $\gamma$  insaturées.

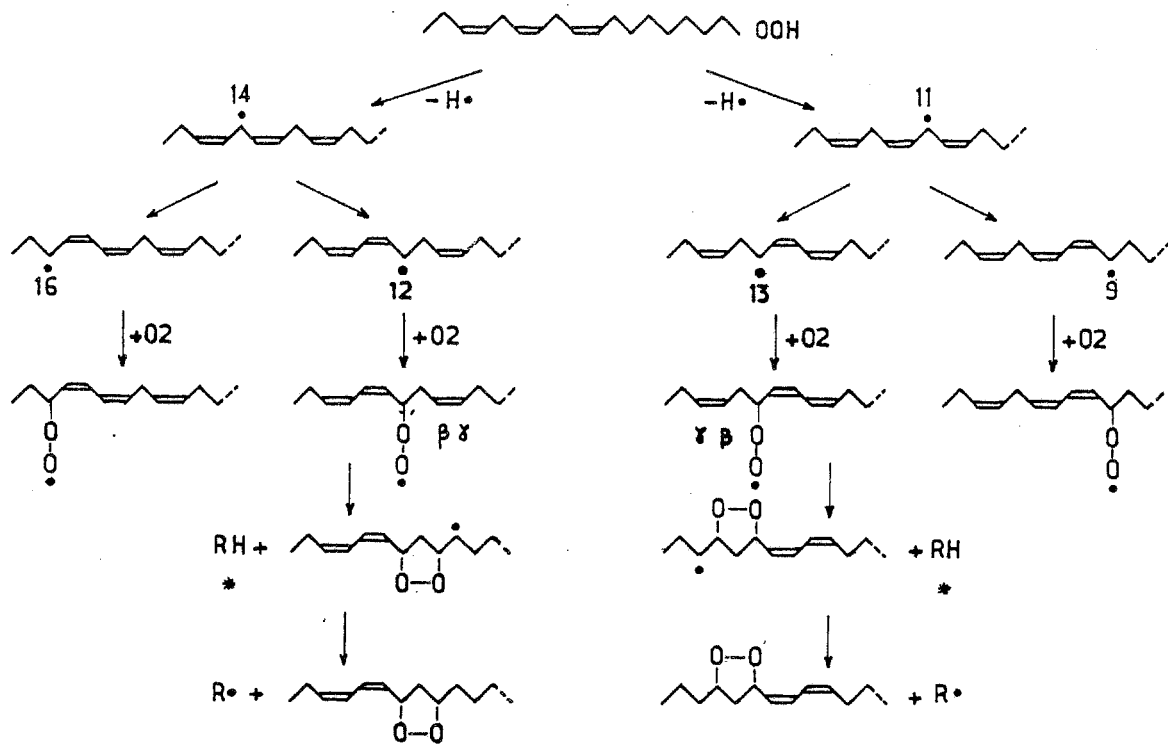
TABLEAU XXIX

Nombre et type des radicaux isomères peroxydés formés à la phase initiale de l'autooxydation des polyènes méthylènes-interrompus (68)

Polyène	Nombre de radicaux isomères peroxydés	Radicaux peroxydés $\beta\gamma$ insaturés	Fraction de radicaux $\beta\gamma$ insaturés
Diène	2	0	-
Triène	4	2	0,5
Tétraène	6	4	0,67
Pentaène	8	6	0,75
Hexaène	10	8	0,80

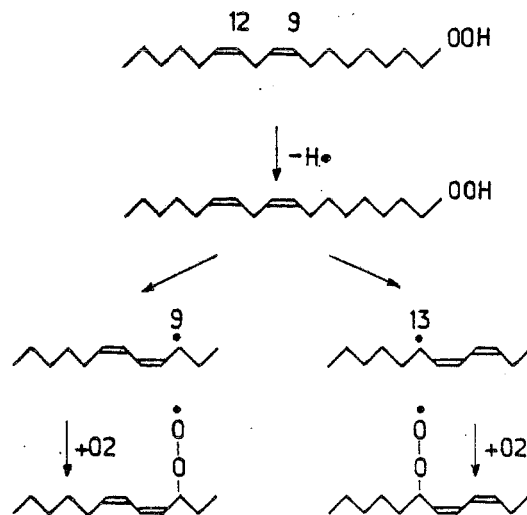
La réaction au TBA fournit des résultats comparables à la 3<sup>e</sup> colonne, aux erreurs expérimentales près.

Ceci a pour conséquence que la réaction au TBA n'est pas une mesure stricte de la peroxydation des lipides, certains lipides ne fournissant pas de MDA.



\* FORMÉ DANS LES CONDITIONS  
 DU TEST AU TBA

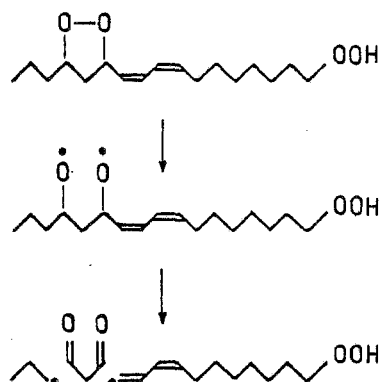
SCHEMA VIII  
 LES ISOMERES PEROXYDES DU LINOLEATE (68)



(DAHLE, HILLE, HOLMAN)



SCHEMA IX  
FORMATION DU MDA A PARTIR DES PEROXYDES  $\beta\gamma$  INSATURES (68)

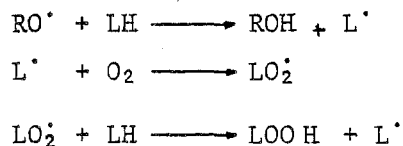


(DAHLE HILLE HOLMAN)

Kivits et Coll. (159) ont montré qu'in vivo existait un autre schéma de réactions conduisant la peroxydation in vivo à l'excrétion pulmonaire d'alcanes, de types liés aux acides gras polyinsaturés diététiques.

Cette technique de dosage des alcanes expirés est pleine de promesses. Elle est la seule qui permette de faire la preuve de l'existence de peroxydation in vivo (320,94) en raison du catabolisme très rapide des peroxydes (65).

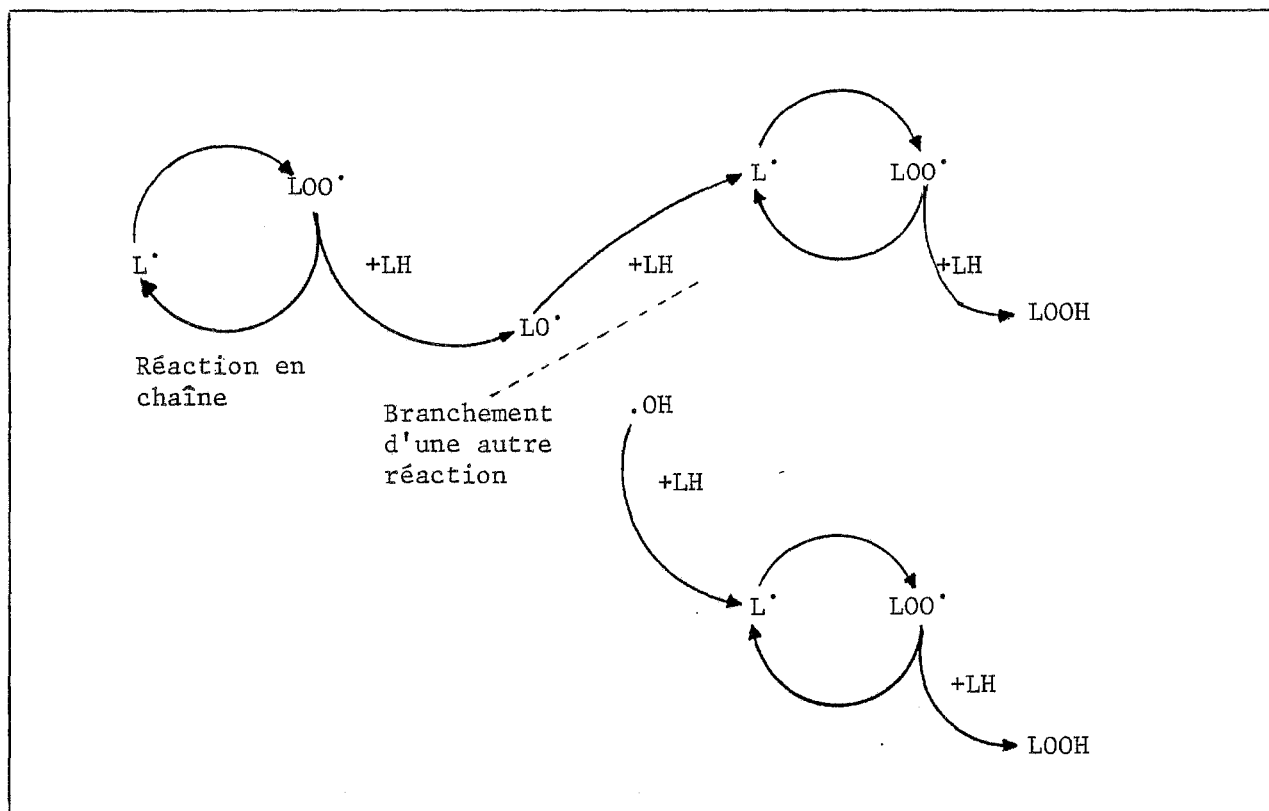
Les peroxydes vont réagir avec des acides gras non peroxydés, donnant des réactions en chaîne autocatalytiques.



Ce lipide peroxydé va donner les réactions vues plus haut.

Il devient alors possible d'assister à des réactions autocatalytiques (318).

SCHEMA X.  
Réaction des lipides peroxydés.



La cinétique de chaque étape est différente selon les molécules impliquées. Le lipide peroxydé est la molécule la plus durable.

#### LESIONS DE LA MEMBRANE

La réaction de décomposition des peroxydes instables conduit à des réactions diffusantes autocatalysées particulièrement nuisibles à la membrane cellulaire.

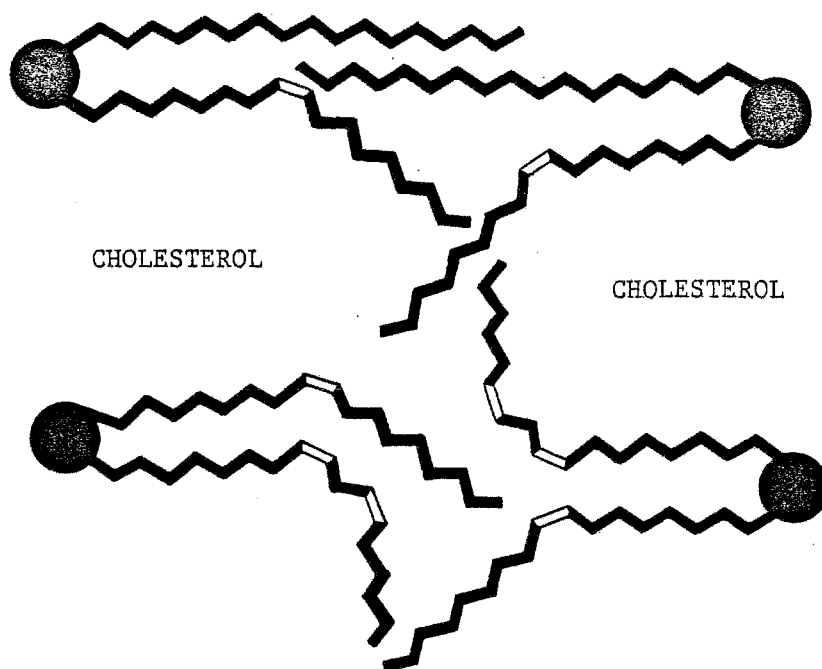
Demopoulos a bien montré les conséquences des lésions sur la membrane (70).

L'architecture originale des membranes biologiques comprend des phospholipides et du cholestérol. Les phospholipides sont pourvus de liaisons saturées et insaturées. Ces liaisons insaturées en position cis déterminent un angle de  $123^\circ$ , laissant dans le bicouche des espaces permettant l'insertion d'une molécule de cholestérol.

Dans les lésions peroxydatives, la majorité des doubles liaisons sont en position trans ; les doubles liaisons sont parfois conjointes. Les radicaux alcoxy  $RO\cdot$  sont présents et forment des peroxydes  $ROOR$  joignant deux acides gras par une liaison anormale.

## SCHEMA XI

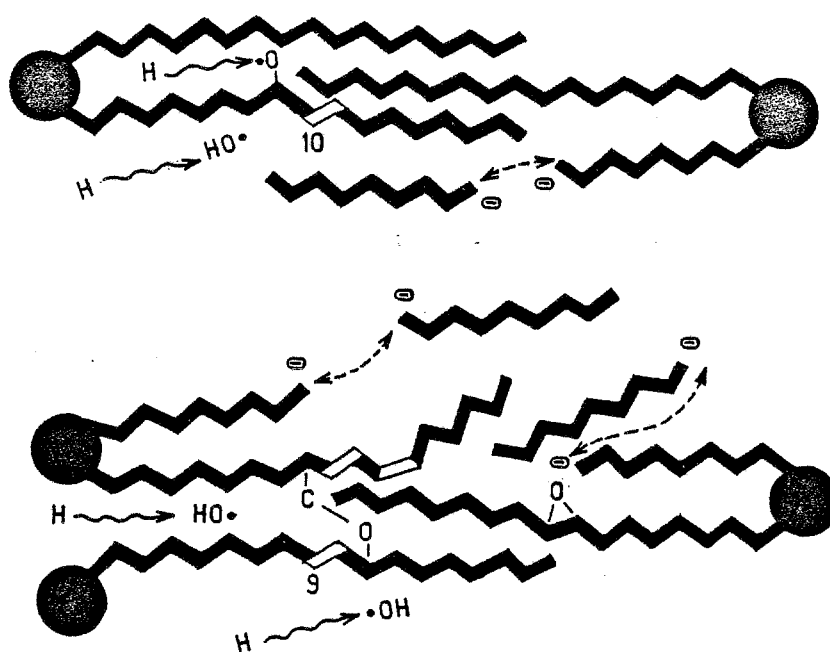
Structure schématique d'une membrane biologique (70)



Les phospho-lipides figurés (le point noir représente la fraction hydrophile) laissent la place au cholestérol.

## SCHEMA XII

Lésion par les radicaux libres d'une membrane biologique (70).



Les radicaux libres HO<sup>•</sup> sont le résultat de la scission des peroxydes qui peuvent ôter un H<sup>+</sup> des lipides voisins, débouchant sur la formation d'eau en zone hydrophobe.

Les acides gras peuvent être fragmentés, débouchant alors sur la formation de groupes carboxyliques négativement chargés.

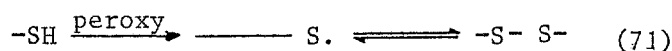
Ce schéma répond bien à la constatation classique de la perte de cholestérol membranaire comme témoin princeps de la peroxydation.

La membrane ainsi désorganisée va perdre ses qualités physiques dont on connaît l'importance (284). La rigidité de la membrane va croître, surtout pour ce qui concerne l'espace hydrophobe (81) probablement par transfert des chaînes d'acide gras de la profondeur à la surface des membranes.

## LESIONS DES PROTEINES

Les peroxydes sont susceptibles d'induire un certain nombre de lésions à divers niveaux.

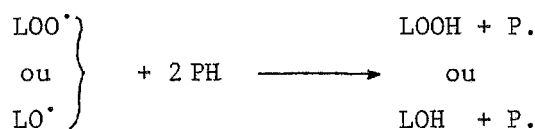
Les acides aminés peuvent être lésés de diverses manières : les acides aminés soufrés pourront faire l'objet d'une réaction du type additif.



Les acides aminés aromatiques sont vulnérables à la soustraction ou à la délocalisation des  $\text{H}^+$  (71). Tous les acides aminés peuvent être modifiés (318).

Les polypeptides peuvent être modifiés par abstraction, addition et scission. Les acides aminés les plus vulnérables des polypeptides sont la méthionine, l'histidine, la cystine et la lysine (318).

Les chaînes polypeptidiques sont susceptibles de polymérisation (280), puis d'insolubilisation. La réaction est du type (ou P est une protéine).



Puis, les P. réagissent en chaîne P-P---Pn, n'impliquant pas l'intégration de lipides.

Les enzymes sont donc lésées directement par ces processus. Les plus vulnérables sont les enzymes à SH critique (318). L'insolubilisation protéique a été évaluée à 0,004 à 0,02 molécule protéique par radical peroxy (319).

Le MDA sera volontiers délétère sur la ribonucléase, et se liera au RNA et au DNA (318).

## CONSEQUENCES SUR L'ACTIVITE ENZYMATIQUE DE LA LESION MEMBRANNAIRE

L'enzymologie membranaire est vectorielle, par rapport à l'enzymologie en solution qui est scalaire. Les phénomènes modifiant le caractère vectoriel des réactions vont donc avoir une influence déterminante sur l'activité enzymatique.

La rigidité accrue de la membrane correspond à une détérioration du micro-environnement enzymatique.

Les enzymes membranaires ont des relations nécessaires avec les phospholipides voisins et la membrane. La  $\beta$  hydroxybutyrate déshydrogénase et la succinate déshydrogénase ont été évaluées dans cette perspective. Isolées de leur membrane et des phospholipides, elles ne sont plus fonctionnelles (70).

L'acétylcholinestérase érythrocytaire est lésée par la peroxydation qui est accrue par la carence en vitamine E et l'hyperoxye, induisant une lésion membranaire (318).

Toute formation de centres de radicaux libres dans la membrane conduit donc à lésion enzymatique, d'autant plus que ce sont les acides aminés aromatiques qui sont associés au segment hydrophobe de la membrane (70).

Sur le muscle squelettique, il a été montré que l'accumulation des peroxydes lèse les enzymes du réticulum sarcoplasmique, augmentant la perméabilité calcique en détériorant l'activité de l'ATPase Calcium dépendante (151).

Les enzymes à radical sulphydryl sont vulnérables comme nous l'avons dit plus haut (71).

Les cytochromes sont vulnérables à la lésion peroxydante. Une telle agression conduit à (318, 319)

- une détérioration de la phosphorylation oxydative
- un relargage d'acides aminés.

Le rôle des diverses molécules du métabolisme des peroxydes est mal connu. Le MDA est un de ces éléments pathogènes et il est toxique pour la fonction mitochondriale dans un rapport 1:300 acides gras (318).

La synthèse des chaînes polypeptidiques est elle-même altérée par la peroxydation. Elle a pour conséquence la production de MDA, et le réticulum endoplasmique participe à la diffusion lésionnelle (285). La peroxydation modérée permet la synthèse protéique, et des composants lipidiques peuvent être intégrés aux protéines (51).

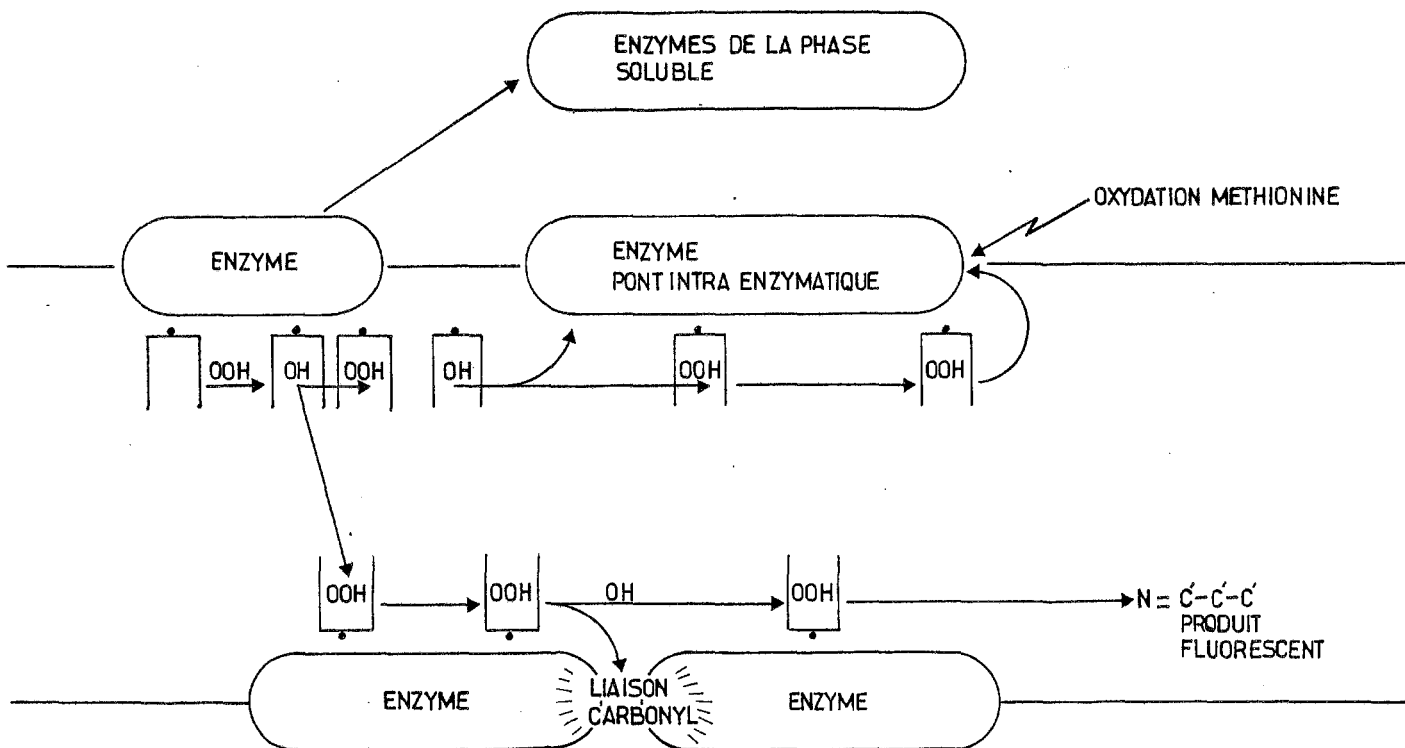
La peroxydation des lipides induit au niveau du réticulum endoplasmique une séquence morphologiquement très évocatrice (12) avec :

- un détachement des ribosomes
- une formation de vesicules agrégées par du matériel dense et amorphe
- l'apparition de figures myéliniques
- une conservation de la structure bilamellaire de la membrane
- l'apparition de structures très proches des lipofuscines.

Tappel (318) nous donne un schéma de la diffusion de la lésion peroxydative dans la membrane. La progression de la lésion diffuse des radicaux peroxy, et la réaction en chaîne, à l'origine, laisse un radical hydroxy.

#### SCHEMA XIII

Diffusion des peroxydes dans une membrane biologique (318).



## LES ORGANELLES

La vulnérabilité des membranes varie en fonction de leur composition, qui est différente selon l'organelle.

TABLEAU XXX

Vitesse de la peroxydation selon les organelles sub-cellulaires (319).

Organelle	Vitesse de la peroxydation
Lysosome	1
Mitochondrie	3
Microsomes	10

Le lysosome est donc l'élément le plus résistant de la série. Sa lésion déterminerait une issue dans le cytosol de ses enzymes : cathépsine, peptidases, lipases, phospholipase, RNase, DNase qui lèseraient l'ensemble des structures cellulaires (318).

Les mitochondries sont vulnérables. La peroxydation peut s'évaluer par les indices courants (MDA) mais aussi indirectement par la mesure de la respiration qui est diminuée par la peroxydation (318,81).

Les microsomes sont les éléments les plus fragiles. Leur importance me paraît prédominante au niveau hépatique, puisqu'ils renferment de nombreuses enzymes de catabolisme des produits toxiques. Toute agression peroxydative à ce niveau aurait pour conséquence de submerger l'hépatocyte de toxiques ; et c'est peut-être là une des clés de la nécrose hépatique des carences sélénées.

## LA GLUTATHION PEROXYDASE

La Glutathion Peroxydase (GSH Px) a été décrite par Mills en 1957 (209) qui lui attribuait un rôle essentiel dans la protection de l'hémoglobine. Cette activité avait été pressentie en 1951 (104). Dans deux publications ultérieures, Mills approfondissait les résultats (210,211).

La Glutathion Peroxydase allait retomber dans un relatif oubli jusqu'en 1973, date à laquelle Rotruck, Pope, Ganther, Hafeman, Swanson et Hoekstra montraient l'appartenance structurale du sélénium à cette enzyme (262).

Depuis, on assiste dans la littérature à l'explication des signes de la carence séléniée par défaut d'activité GSH Px (313) ce qui me paraît largement présomptueux faute de preuves.

La GSH Px participe à la protection contre les peroxydes en catabolisant les lipides peroxydés et quelques autres molécules.

La GSH Px n'a pas l'exclusivité de la protection contre les peroxydes. Une activité proche est détenue par la Glutathion Transférase. Les catalases ont parfois des substrats proches de la GSH Px. La vitamine E joue un rôle plus passif, mais non négligeable en la matière.

La Glutathion Transférase (GSH Tf) représente en fait une activité plus qu'une réalité moléculaire. Cette activité est exercée par plusieurs enzymes dont la distinction analytique est difficile (268) par rapport à la GSH Px malgré des différences de cinétique et de substrat, que les Glutathion Transférases reconnaissent en plus grand nombre.

Les animaux ont une activité peroxydasique tissulaire dont la séléno-dépendance varie largement.

Cette répartition entre GSH Px et GSH Tf pourrait expliquer les différences interspécifiques de tolérance aux carences séléniées.

Le rat, espèce séléno-sensible, ne possède que de la GSH Px dans ses tissus, sauf pour le foie (268,179). Les bovins, eux, possèdent GSH Px et GSH Tf dans le poumon et le foie. Ils n'ont qu'une GSH Px musculaire (268), et cette donnée n'est sûrement pas d'un intérêt nul face aux myopathies et myocardopathies de cette espèce.

Il n'existe, à ma connaissance, que des données partielles concernant l'homme ce qui est regrettable.

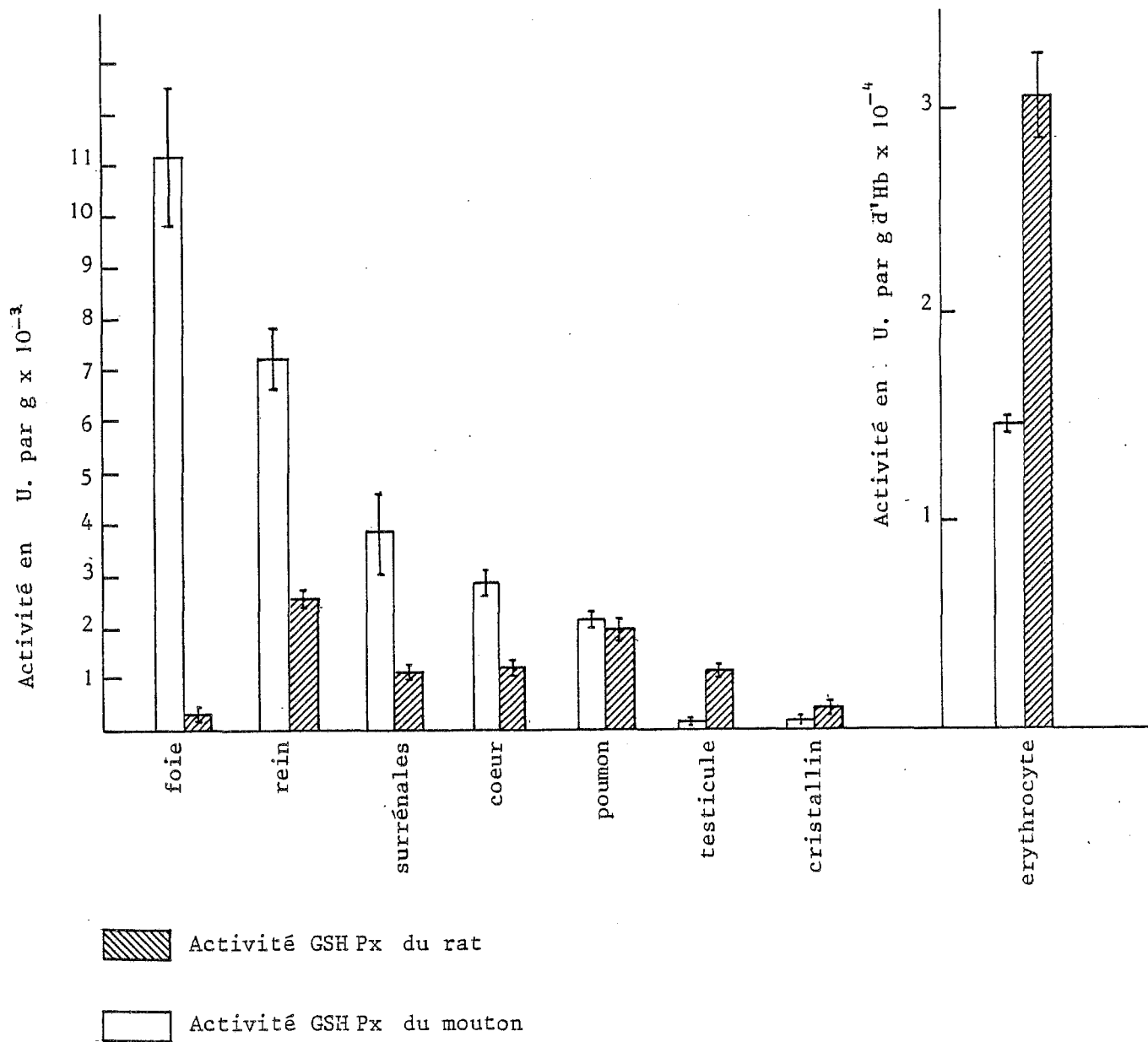
Il semble exister une compensation entre GSH Px et GSH Tf, la seconde voyant son activité croître dans les carences séléniées (46,245).

La catalase, présente dans de nombreux tissus, a un rôle parfois très proche de la GSH Px.

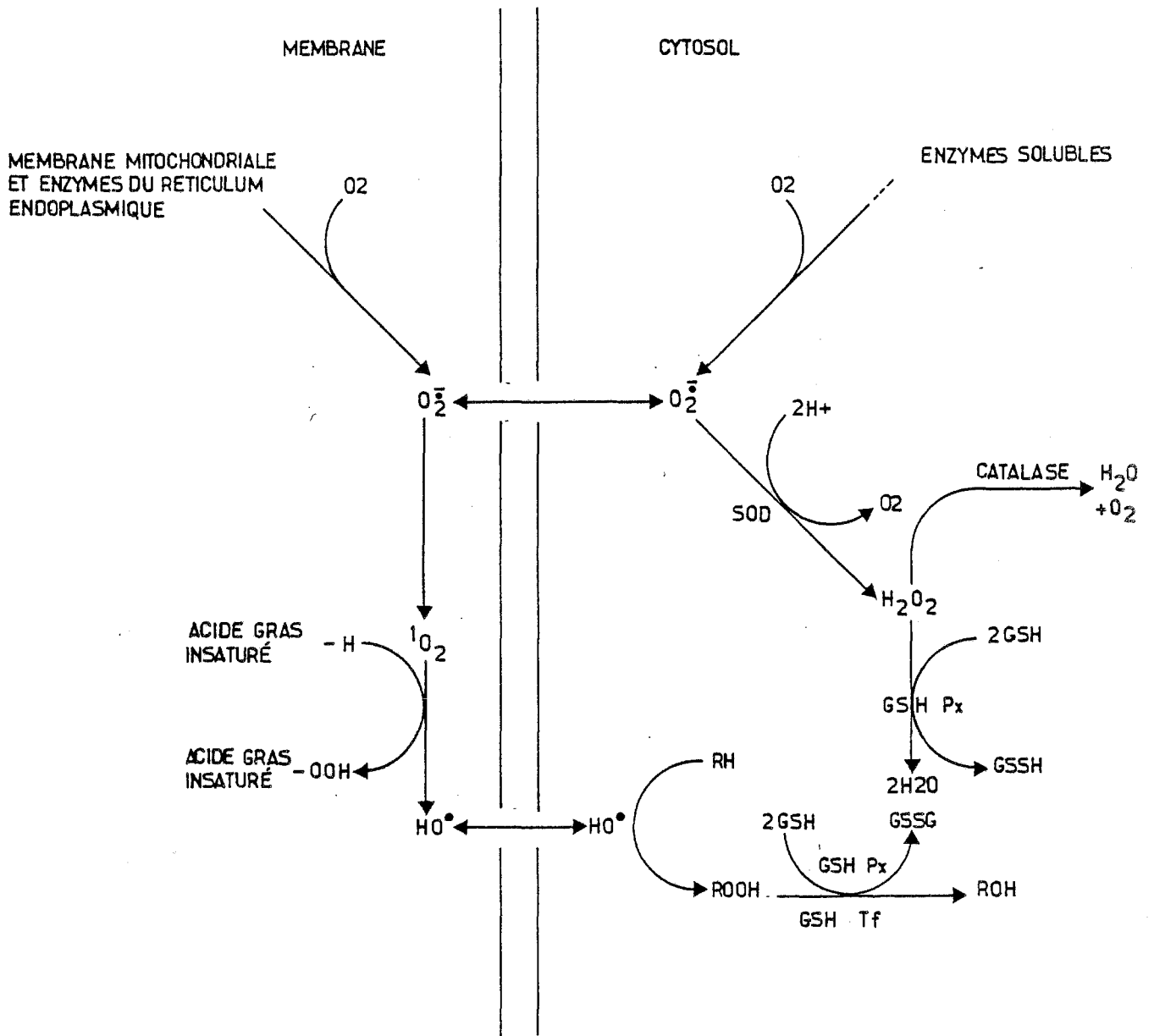


TABLEAU XXXI

Comparaison de l'activité Glutathion Peroxydase dans divers tissus du rat et du mouton (128).



SCHEMA XIV  
 Activités enzymatiques selon le compartiment subcellulaire(314).



## VITAMINE E

Longtemps le sélénium et la vitamine E ont été considérés comme parfaitement substituables, ce résultat étant largement lié à des protocoles expérimentaux erronés.

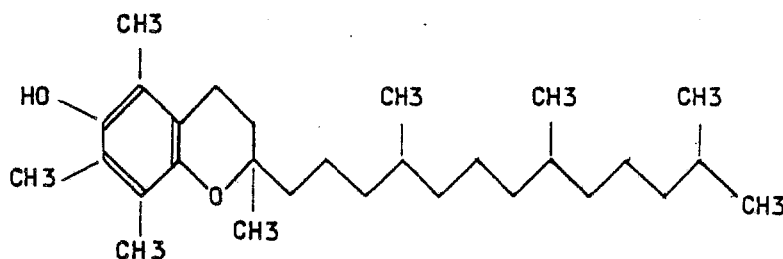
L'action de la vitamine E et du sélénium sont cliniquement très proches chez les animaux. Chez les ruminants, la myopathie que nous décrivons ailleurs a le même aspect clinique. Diffère le pronostic de la maladie : excellent pour la carence séléniée, constamment mauvais pour la carence vitaminique après correction (M Lamand, communication personnelle).

En clinique humaine, il existe une description d'encéphalomalacie par carence en vitamine E (Bailey in 21) consécutive à la nutrition parentérale. Les carences en vitamine E seraient susceptibles de déterminer une fragilité érythrocytaire et une médiocre défense face aux oxydants. Le vieillissement s'accompagnerait d'une subcarence (21). On connaît l'action hypothétique de la vitamine E dans la stérilité.

Les besoins journaliers, bien connus, sont accrus par les régimes riches en graisses polyinsaturées.

Cette vitamine est largement répandue dans les aliments végétaux et animaux, particulièrement dans les céréales, les oléagineux et les légumes verts.

Chimiquement, il s'agit d'un groupe de molécules dérivées du tocophérol par addition de méthyles en diverses positions, le tocophérol étant composé d'un groupe-ment cyclique (hydroxychromane) et d'une chaîne latérale (phytyl).



$\alpha$  TOCOPHÉROL

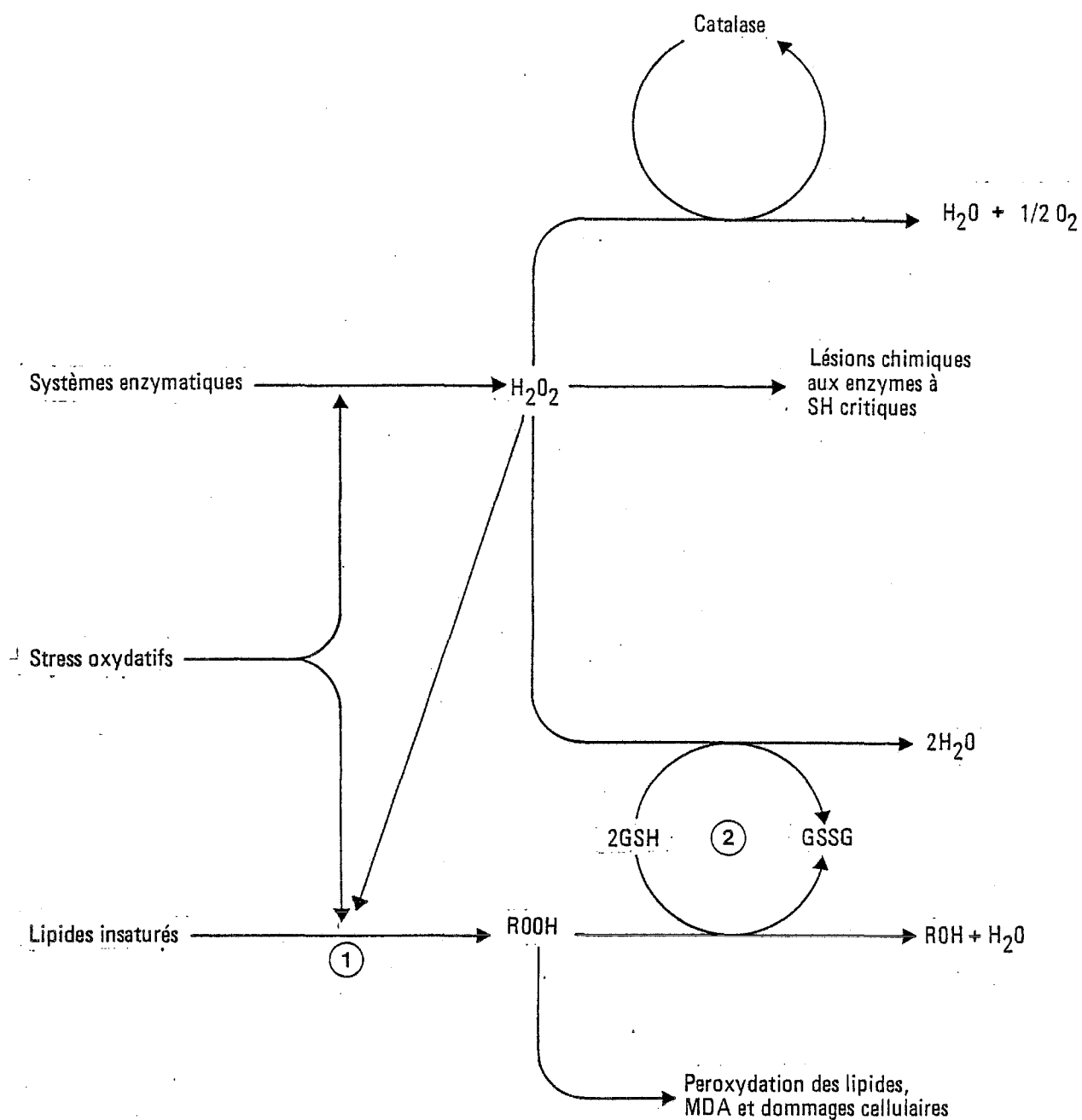
La vitamine E est un anti-oxydant, stabilisateur des membranes biologiques et des enzymes. Elle réalise une économie de vitamine A et de sélénium (21).

Son action est liée à l'inhibition de la peroxydation des lipides polyinsaturés (63) qu'elle protège dans un rapport qui semble défini précisément (318). Sa carence détermine l'accumulation de peroxydes et de lipopigments dans les tissus (21). Son action restauratrice de l'immunité est vraisemblablement liée à la protection des membranes dont la vitalité est mise en jeu au cours de l'immunité primaire.

Il existe de nombreux arguments expérimentaux en faveur de l'appartenance de la vitamine E à la membrane. Sa structure permet de penser que la chaîne latérale phytyl est en relation étroite avec la partie hydrophobe des acides gras (79). Plus que son rôle structurel membranaire (78), la vitamine E jouerait dans cette membrane un rôle spécifique de chélation des radicaux libres et de l'oxygène singulet (313).

La vitamine E a une action indéniable sur la perméabilité membranaire qu'elle régule (78,79,107,128) et protège de l'oxydation (56,307) conjointement au sélénium, comme le schématise Hoekstra (128).

SCHEMA XV



- ① voie inhibée par la vitamine E  
 ② action de la GSH Px et du sélénium

FONCTIONS DE LA VITAMINE E  
 ET DE LA GSH Px DANS LE  
 CATABOLISME DES LIPIDES (128)

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DE LA GSH Px

Selon son origine, espèce et organe, la GSH Px a un poids moléculaire compris entre 75.000 et 100.000 (89,103,13,14), et un point isoélectrique lui aussi variable.

Sa structure primaire n'est pas connue chez l'homme. Il existe au moins un variant à fonction normale pour l'érythrocyte humain (22) dont la fréquence n'est pas négligeable.

TABLEAU XXXII  
Variants de la GSH Px

Origine ethnique	Homme	Femme	Total
Caucasienne	1/112	0/143	1/255
Noire	4/58	0/33	4/91
Orientale	0/3	0/8	0/11
Total	5/173	0/184	5/337

N/D N Variants  
D Déterminations

Sa structure secondaire comprend environ 25% de chaîne  $\alpha$  (Flohé in 44).

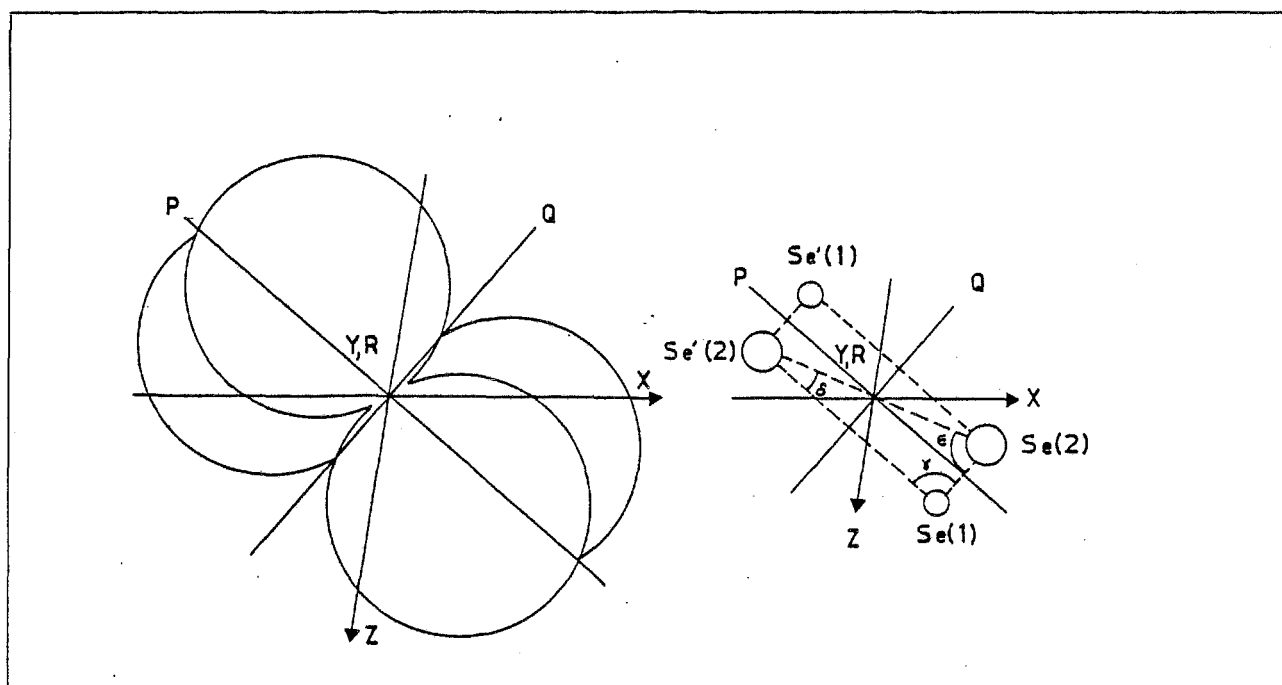
Sa structure tertiaire, modifiée par le Glutathion (44) exprime l'atome de sélénium à la surface de structures quasi-sphériques, légèrement déprimées au site du sélénium (313), qui est chimiquement lié sous forme de sélénocystéine.

Sa structure quaternaire est composée de 4 sous-unités identiques assemblées par liaisons faibles (89,103,313), deux atomes de sélénium étant indispensables à la réalisation du site catalytique (313,246), les deux sites de l'enzyme ne sont probablement pas actifs en même temps (313).

La GSH Px érythrocytaire bovine est bien connue (313,89) et les divers résultats obtenus sont très proches.

## SCHEMA XVI

Structure de la GSH Px érythrocytaire bovine  
selon Ladenstein (in 89)



Rayon d'une sous-unité : 190 nm

Distances	$Se(1) - Se(2)$	$=$	$Se'(1) - Se'(2)$	$=$	213 nm
	$Se'(1) - Se(2)$	$=$	$Se(1) - Se'(2)$	$=$	395 nm
	$Se(1) - Se'(1)$	$=$	$Se(2) - Se'(2)$	$=$	366 nm

Angles	$\gamma$	$=$	$67^\circ$
	$\delta$	$=$	$32^\circ$
	$\epsilon$	$=$	$81^\circ$

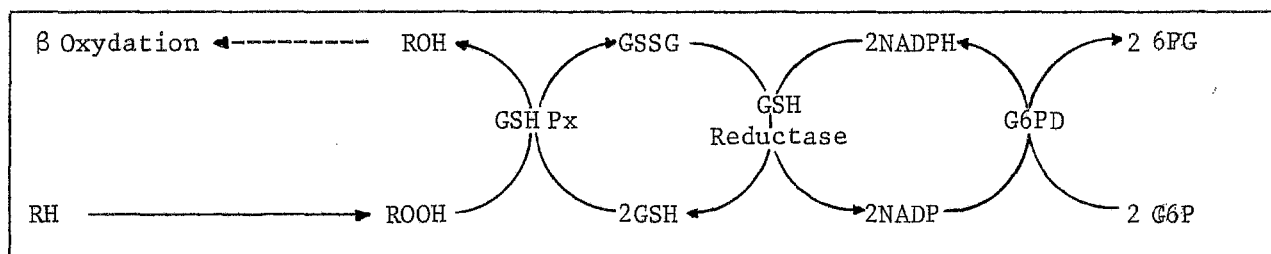
P, Q, R; X, Y, Z représentent les axes cristallographiques.

LES SUBSTRATS DE LA GSH Px

Le seul substrat donneur ayant une signification physiologique est le Glutathion (59,88,211,186,300,262,89,44) qui est réduit par une cascade de réactions issue de shunt des hexoses monophosphates.

SCHEMA XVII

Voies de réduction du GSH Px (59)



Les substrats accepteurs de la GSH Px sont nombreux. Au premier rang d'entre eux sont les lipides peroxydés.

Ce problème a été bien exposé par Christopherson (60) : "Quand un lipide hydroperoxydé est formé à partir d'acides gras polyinsaturés, le mécanisme protecteur ne peut pas à l'évidence restaurer l'acide gras insaturé ; toutefois le peroxyde est converti en acide gras monohydroxydé qui peut être métabolisé par la cellule". La β oxydation est rendue possible directement ou au prix de simples réorganisations des doubles liaisons.

Nous verrons que la GSH Px est susceptible d'interrompre la peroxydation, même si elle n'est pas active sur tous les composants de la chaîne réactive.

TABLEAU XXXIII

Substrats de la GSH Px

<u>Lipides :</u>	
	Hydroperoxydes d'acides gras (262,128,60,286,186,329)
	Hydroperoxyde d'acide linoléique (89)
	PGG'2 (89)
	15 OH PGE 1 (89)
	Stéroïdes peroxydés (186,89)
	sauf le 25OH cholestérol hydroperoxydé qui n'est pas catabolisable, le 6 cétocholestérol hydroperoxydé en 5 qui détruit la GSH Px ; les stéroïdes peroxydés des lésions atheromateuses ont un catabolisme lent(44)
<u>Molécules diverses :</u>	
	ADN (189,60)
	Thymine peroxydée (89)
	Cystéine peroxydée (186)
	Acides aminés peroxydés (313)
	H2O2 (88,128,208,211,46,267,89)

### LA CINÉTIQUE DE LA GSH Px

Elle diffère selon l'origine de l'enzyme.

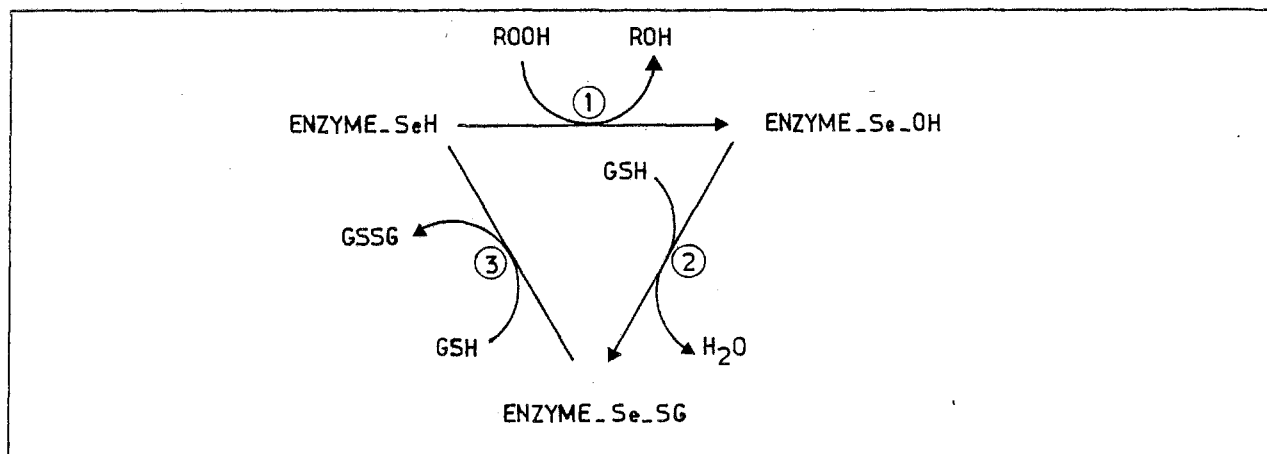
Cette cinétique ne varie pas selon les concentrations physiologiques de substrat : situation où l'enzyme est présente en abondance sous forme réduite (103).

Une étude fine sur la cinétique de la GSH Px hépatique du rat (300) montre un comportement cinétique à l'état stable d'allure sigmoïde, ce qui ne permet pas d'évoquer un effet allostérique, mais l'existence de sites voilés à degrés d'oxydo-réduction variables. Son comportement cinétique en présence de substrat donneur incite à penser qu'il existe une modification structurale de l'enzyme par le glutathion.

### MECANISME DE LA GSH Px

Le mécanisme de l'enzyme a été établi par Ganther en 1974 ; son schéma reste actuel. Les arguments ayant permis de l'établir sont discutés dans (103) et (89).

SCHEMA XVIII  
Mécanisme de la GSH Px (89).



① L'enzyme comprend dans cette hypothèse, un site sélénohydrosulfyle (-SeH) qui est oxydé en recevant un groupe hydroxyl.

② Un premier glutathion réagit avec le groupe acide sélénohydrosulfyle. Le glutathion échange son H<sup>+</sup> avec le OH<sup>-</sup> libérant de l'eau, le groupe soufré se fixant sur le sélénium, formant un séléno-s-glutathion.

③ La seconde molécule de glutathion va former avec la première, du glutathion oxydé, restaurant l'enzyme dans son état initial.



LA LOCALISATION SUBCELLULAIRE DE LA GSH Px

Elle est associée au cytosol et à la mitochondrie (112,178,216,286,313,89).

TABLEAU XXXIV  
Distribution subcellulaire de la GSH Px hépatique du rat  
Flohé, Schegel in 89.

Fraction	Activité spécifique par mg de protéine	% de l'activité totale
Homogenat	0,58	100
Noyau	0,01	
Mitochondries à haute densité	0,48	25,9
Mitochondries à basse densité	0,04	
Liposomes	ND	
Péroxyosomes	0,09	
Microsomes à haute densité	0,06 NS	
Microsomes à basse densité	0,04 NS	
Fraction soluble	1,38	73,3

ND : non détectable

NS : non significatif.

Les hypothèses sur la pathogénie des carences ont amené à travailler plus spécifiquement sur la mitochondrie (Parsons et Coll. in 89).

TABLEAU XXXV  
La GSH Px Mitochondriale (Parsons et Coll. in 89)

Fraction	Activité spécifique par mg de protéine	% de l'activité totale
Mitochondrie	0,49	100
Membrane interne	ND	
Membrane externe	ND	
Espace intermembranaire	0,19	4
Matrice	0,74	92

ND : non détectable.

L'existence de GSH Px dans le noyau est probable sous réserve de problèmes méthodologiques (103) et pourrait être compatible avec :

- l'existence du DNA peroxydé comme substrat à la GSH Px.
- le rôle anti-mutagène du sélénium, et mutagène des peroxydes.

## LA GSH Px TISSULAIRE

Après avoir évoqué le rôle cellulaire de la GSH Px, la littérature nous permet de saisir le rôle de cette enzyme dans quelques compartiments tissulaires.

### La GSH Px hépatique

Le foie est l'un des modèles les plus fréquemment utilisés en matière de peroxydes, probablement en raison de l'aisance des techniques expérimentales.

Son rôle essentiel est là, le catabolisme des lipides hydroperoxydés, que la catalase ne peut traiter (103).

Pour les peroxydes d'hydrogène, le rôle conjoint de la catalase et de la GSH Px s'exerce à concentration basse ; la catalase est responsable des hautes activités (103). La localisation de ces deux enzymes est différente ; on sait la localisation de la GSH Px dans la phase soluble, la catalase se trouvant dans les peroxyosomes. La répartition entre ces deux activités semble plutôt liée à la topographie subcellulaire de la génération des peroxydes.

La signification physiologique la plus importante semble revenir aux peroxydes lipidiques, qui sont générés dans la fraction microsomale, lieu du catabolisme des drogues et toxiques (103).

Les lésions hépatiques semblent dans la peroxydation induite par les toxiques, être d'abord microsomales.

La nécrose hépatique est le mode de réponse habituel en pathologie animale lorsque la GSH Px est débordée.

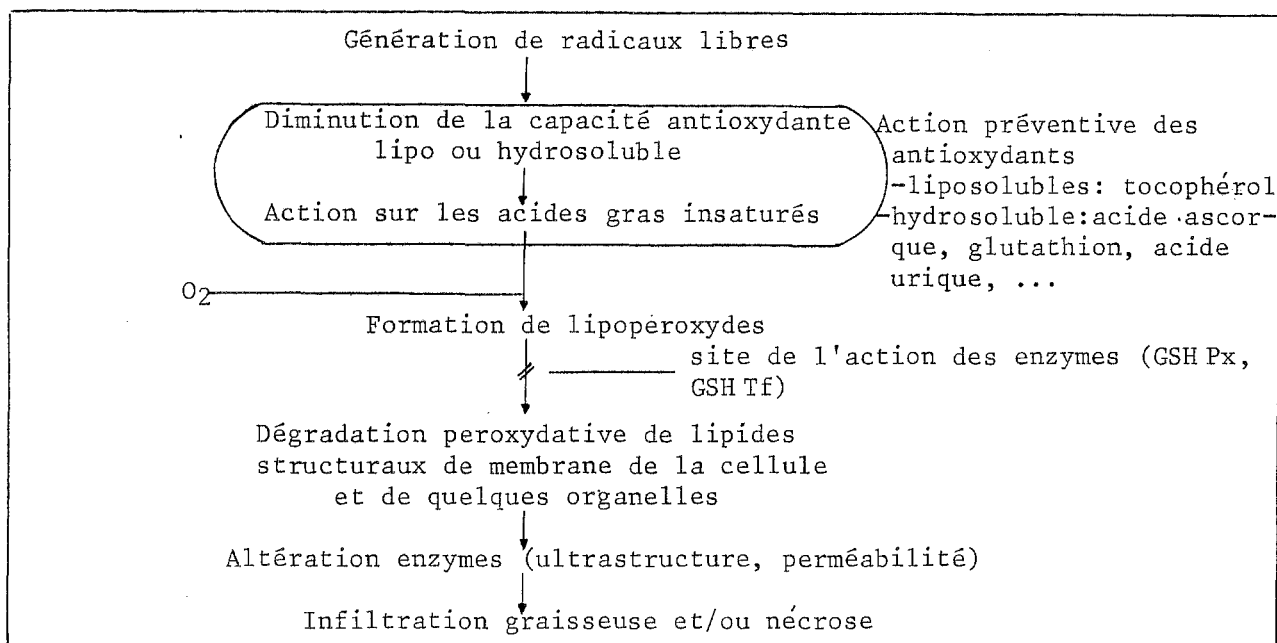
L'écart entre la production et le catabolisme des peroxydes se produit si

- le catabolisme décroît (carence en sélénium, en vitamine E, ...)
- la production de peroxydes augmente par effet toxique (éthanol, tétrachlorure de carbone, ...)

Toutefois, les lésions ne semblent pas strictement superposables dans tous les mécanismes impliquant des peroxydes. Le tétrachlorure de carbone semblant davantage léser la capacité à excréter les lipides de la cellule (190), les autres étiologies semblant plus léser la mitochondrie et les lysosomes.

### SCHEMA XIX

Mécanisme de la toxicité hépatique par les radicaux libres (77)



GSH Px plasmatique

Bien que fréquemment décrite dans la littérature, Ganther et Coll. (103) expriment des doutes sur l'existence de cette enzyme dans le plasma.

En pathologie vétérinaire la diathèse exsudative pourrait être liée à un déficit de GSH Px plasmatique ou endothéliale (121).

Des problèmes méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats obtenus à partir du plasma (103).

GSH Px plaquettaire

La GSH Px existe dans les plaquettes, où son rôle central dans l'agrégation plaquettaire, qui libère du MDA (293).

Nous discuterons le métabolisme des prostaglandines plus loin.

La GSH Px protège de plus la membrane plaquettaire (103).

Karpatkin et Weiss (152) ont publié 3 observations de malades présentant une Thrombasthénie de Glauzmann où existait un déficit en GSH Px, accompagné d'un taux élevé de GSH, les autres voies métaboliques étant normales. Leur hypothèse est que les groupes sulphydryl de la thrombasthénine sont lésés par les peroxydes.

Il serait intéressant d'évaluer cette question chez l'homme ou l'animal déficitaire en sélénium.

GSH Px et métabolisme des prostaglandines

L'action de la GSH Px, décrite dans le tableau suivant représente 85% de l'activité peroxydasique conduisant du 12HPTETE au 12HETE (8), le reste de l'activité étant exercé par une GSH Tf.

La carence en sélénium déterminerait une altération de l'agrégation plaquettaire proche de l'action de l'aspirine (8,38), vision que Maclouf (352) ne partage pas.

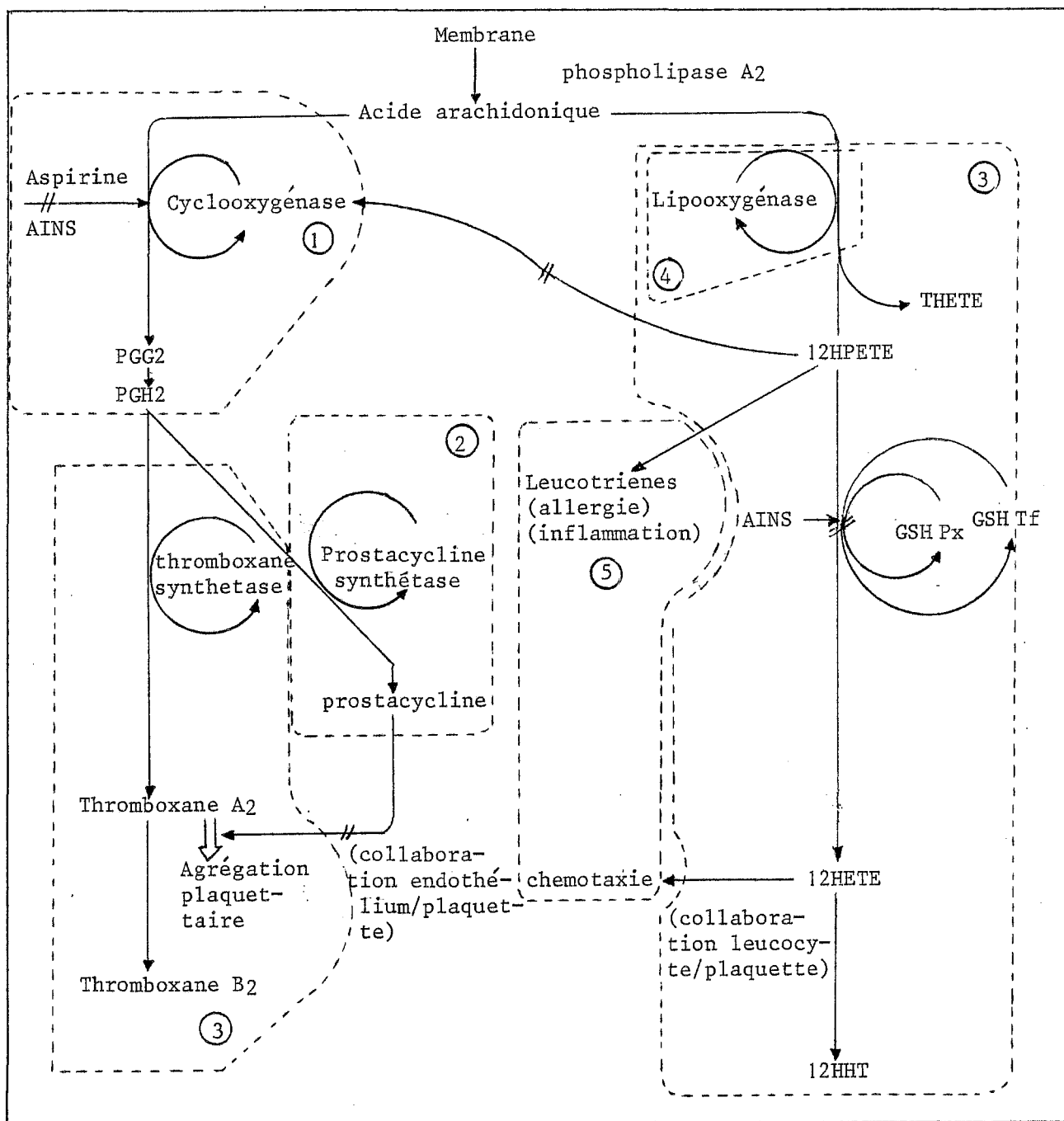
Cette question n'est pas parfaitement claire dans la littérature et mérite une certaine vigilance.

## Abbréviations du schéma XX

THETE	Mélange isomérique d'acide 8,9,12 trihydroxy 5,10,14 écosadriénoïque et d'acide 8,11,12-trilydroxy-5,9,14 eicosatriénoïque. Formé lorsque l'activité GSH Px est réduite. Représente une impasse métabolique.
12HPTETE	Acide L12 hydropéroxy 5,8,10,14 -eicosatriénoïque. Accumulé en présence d'acide salicylique.
12HETE	Acide L-12-hydropéroxy-5,8,10,14-eicosatriénoïque.
12HHT	Acide 12 hydroxy-5,8,10 héptadécatriénoïque.

## SCHEMA XX

Voies métaboliques des prostaglandines et collaboration  
Endothelium/plaquettes/leucocytes (8,352).



—//— action inhibitrice

- ① plaquette et cellule endothéliale
- ② cellule endothéliale
- ③ plaquette
- ④ poumon
- ⑤ leucocytes

AINS : anti inflammatoire non-steroidien

### La GSH Px érythrocytaire

Lieu de sa description pinceps, la GSH Px protège l'hémoglobine de l'oxydation et de l'hémolyse spontanée ou induite par les peroxydes (103) ou diverses substances.

L'érythrocyte est un milieu d'étude aisé de la peroxydation car la spectrophotométrie permet de détecter les divers états d'oxydation de l'hémoglobine.

Les déficits en GSH Px auront le même aspect que ceux liés à des enzymes plus en amont de la chaîne métabolique (143) : (6PGD, G6PD, GSH Reductase, NADP oxydoréductase) et comprendront : oxydation de l'hémoglobine, formation de corps de Heinz, sensibilité à l'hémolyse.

La GSH Px n'est pas là-aussi, la seule enzyme à cataboliser les peroxydes. La catalase partage ce rôle (49, 191) et semble prédominer au niveau de l'érythrocyte. La vitamine E intervient aussi.

La GSH Px érythrocytaire est bien sûr abaissée dans les carences en sélénium, et nous avons discuté ailleurs ce problème.

Les carences martiales s'accompagnent d'un abaissement de l'activité GSH Px et d'une hémolyse qui permettent d'évoquer l'existence d'un rapport idéal entre hémoglobine et GSH Px (103, 181, 257). Mais il me paraît difficile d'avancer que l'érythrocyte carencé en fer n'est fragile que par déficit en GSH Px.

Les observations de déficit en GSH Px ne sont pas très convaincantes car elles souffrent de nombreuses faiblesses méthodologiques (305, 306) et le tableau décrit n'est pas univoque.

TABLEAU XXXVI  
Signes des déficits en GSH Px.

<p>Acanthocytose et insuffisance hépatique (106) Anémie hémolytique néo-natale (221) Anémie hémolytique médicamenteuse (305, 26)</p>
--

### GSH Px du cristallin

Le cristallin a fait l'objet de nombreuses études, tant fondamentales qu'appliquées à la cataractogénèse.

La peroxydation des lipides induite par les hydroperoxydes a été impliquée dans la cataractogénèse, où le caractère puissamment diffusant et photocatalysé de la peroxydation a été mis en évidence (239).

Le métabolisme des peroxydes suit la même voie dans le cristallin que dans l'érythrocyte ; l'absence de mitochondrie et l'activité du shunt des hexoses monophosphates sont les traits dominants de la similitude. Le GSH Px est présent à un taux très élevé dans le cristallin (103).

Nous avons dit plus haut que les cristallins cataractiques étaient pauvres en sélénium. Cette donnée est à confronter au caractère cataractogène des substances génératrices de radicaux libres (paraquat, diquat, naphthalène, anti-paludeens, radiations ionisantes) (103, 240).

### GSH Px leucocytaire

La GSH Px est une des enzymes essentielles du système générateur d'oxygène actif leucocytaire, qui rentre en jeu lorsqu'une particule a été phagocytée.

La carence séléniée détermine une inaptitude à la cytotoxicité leucocytaire (30, 276) qui semble très proche des granulomatoses septiques, surtout dans la variété décrite par Holmes et Coll. (130) concernant deux patientes dont les leucocytes ne réduisaient pas le nitrobleu de tétrazolium, ne présentaient pas de bouffée respiratoire et une GSH Px effondrée.

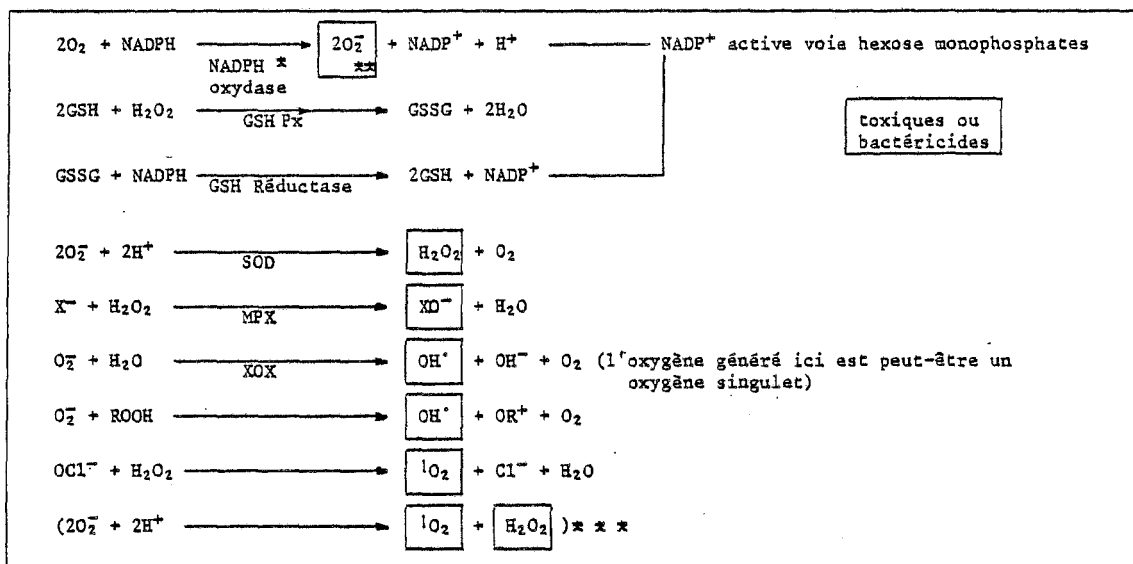
Une expérimentation sur les macrophages alvéolaires du rat lésés par les peroxydes montre elle aussi une inhibition de la lyse bactérienne, une baisse de l'importance de la bouffée respiratoire (157).

Ces trois faits cliniques et expérimentaux sont donc très proches.

Le tableau suivant donne les voies métaboliques de l'oxygène dans le leucocyte, où l'on pourra noter qu'il existe un équilibre entre les enzymes productrices d'espèces toxiques (MPX, XOX, ...) et celles les catabolisant (GSH Px, SOD, ...).

TABLEAU XXXVII

Les voies métaboliques de l'oxygène du polynucléaire neutrophile (16).



\* NADPH oxydase à l'existence encore controversée. Cofacteur FAD.  
 \*\* détecté par la réaction au nitro bleu de tétrazolium.  
 la chemoluminescence résulte action d'oxydes intermédiaires, sert à prouver la consommation d'intermédiaires oxydants.  
 \*\*\* réaction discutée

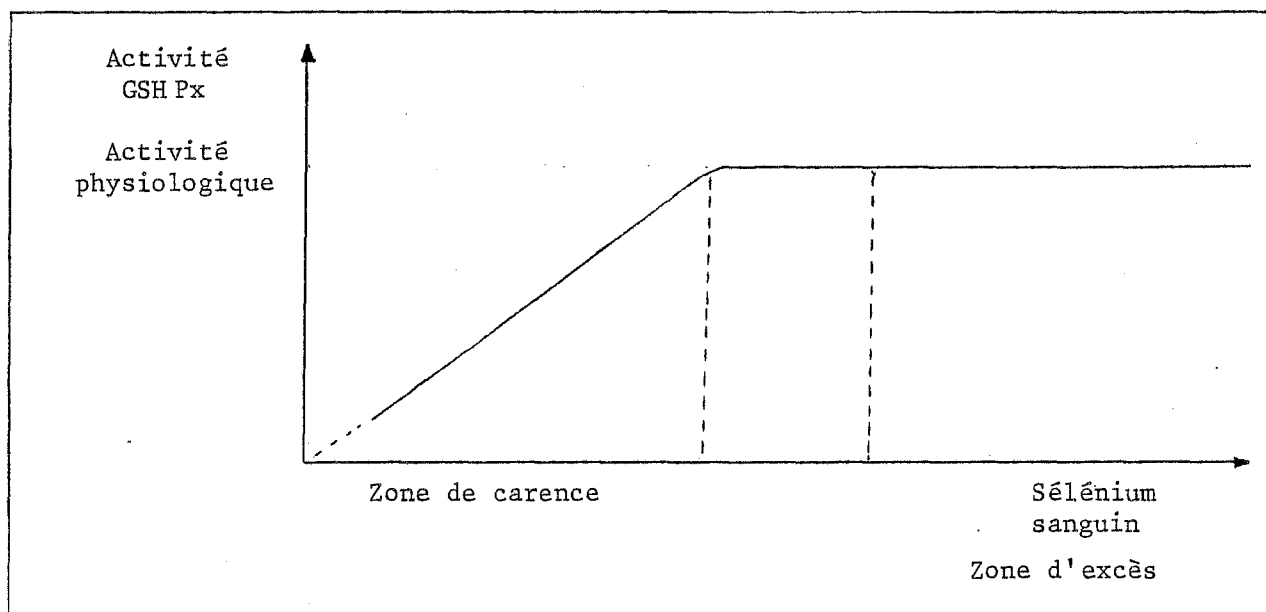
MPX myéloperoxydase  
 SOD superoxyde dismutase  
 X Cl, physio. possibles Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>  
 XOX Xanthine oxydase.  
 L'hypothèse est celle d'Haber et Weiss, où il existait un intermédiaire enzymatique à cofacteur métal.  
 HW réaction d'Haber et Weiss.

FACTEURS REGULANT L'ACTIVITE GSH Px

Sélénium

L'ensemble des données de la littérature (\*) suggère une relation du sélénium à la GSH Px à l'allure suivante.

SCHEMA XXI  
Activité GSH Px selon la séléniémie.



L'on peut donc retenir avec Valentine et Coll. (329) qu'il n'est pas de relation entre séléniémie et GSH Px si le statut en sélénium est physiologique.

Si l'on se place en situation de carence, la chronologie de l'élévation des activités GSH Px après supplémentation séléniée varie selon l'organe. Chez le rat, la succession est la suivante (295) : plasma/foie/coeur/rein/erythrocyte = poumon/muscle.

Toute mesure de l'activité GSH Px est en fait difficile, car la spécificité analytique n'est pas parfaite. La confusion avec les GSH Tf est probable, rendant complexe l'établissement d'une relation fiable entre GSH Px et séléniémie.

\* Citons : 7,57,103,158,174,237,249,256,262,295,324,326,329,175.

### Age

Les nouveaux-nés humains présentent une activité GSH Px basse (237,131) dont les variations sont liées, pour les valeurs inférieures, à un sélénium maternel bas ou à une grossesse écourtée (237).

Chez le rat, dans la phase embryonnaire, il existe une croissance in utero de la GSH Px, la valeur à la naissance est identique à celle de l'adulte (72).

### Sexe

Il n'est point, à ma connaissance, d'étude chez l'homme. Quelques variations ont été décrites chez l'animal (103) où l'élévation est plus précoce et plus rapide chez les femelles (72 chez le rat).

### Les toxiques et oxydants

L'oxydation par l'ozone (59), l'éthanol (190), les oxydes d'azote (15) conduit à une augmentation de l'activité GSH Px si le sélénium est à un taux satisfaisant.

L'argent administré aux animaux, s'il l'est à doses importantes, déclenche chez ceux-ci un syndrome identique aux carences en sélénium et vitamine E, probablement en inhibant la fixation du sélénium sur la GSH Px (103).

Le tri-o-cresyl phosphate détermine une chute de l'activité GSH Px hépatique, une altération majeure du métabolisme du sélénium (103).

### Exercice physique

L'exercice physique augmente tardivement l'activité GSH Px érythrocytaire (24<sup>e</sup> heure) après un exercice physique intense, ce qui correspond vraisemblablement à la réponse à un stress oxydatif (328).

## GSH Px ET PATHOLOGIE

Hopkins et Tudhope ont conduit une étude très vaste sur l'activité GSH Px érythrocytaire dans diverses situations cliniques (131). Le chiffre entre crochets désigne le nombre de malades sur lesquels le dosage a été pratiqué.

Ils notent une identité de l'activité enzymatique dans les 2 sexes et :

- une normalité dans les situations suivantes :

Myelome [6], maladie de Hodgkin [4], lymphosarcome [1], polyarthrite rhumatoïde [5], lupus érythémateux disséminé [1], colite ulcéreuse [2], pancréatite chronique [2], cirrhose [4], maladie de Crohn [2], glomérulonephrite chronique [1], insuffisance rénale terminale [4], hémochromatose [1], maladie de Vaquez [3], thrombocythémie [3], leucémie myéloblastique [1] myélonocyttaire [1], lymphoblastique aigüe de l'adulte [2], leucémie myéloïde acutisée [1].

- une élévation dans les leucémies aiguës myéloblastiques [3] qui chute lors de l'augmentation de la myéloblastose ; de même une élévation dans les anémies mégalo-blastiques, avec une chute plus précoce que la crise réticulocytaire ; les coronariens [2] ont une GSH Px élevée.

= un abaissement dans les leucémies lymphoïdes chroniques [15] dans les carcinomes [55], chez les nouveaux-nés, et chez un sujet présentant une pyélonéphrite associée à une prise excessive de phénacétine et d'aspirine ; dans les anémies ferri-prives où le rapport entre Hb et GSH Px est conservé.



## SYNDROMES LIES A LA GSH Px

Dans deux entités cliniques, l'attention des auteurs a été éveillée vers la GSH Px.

Le syndrome d'Hernansky-Pudlak a été décrit en 1959. Witkop (in 103) a exploré des malades présentant cette association évocatrice : un albinisme occulo-cutané, un syndrome hémorragique modéré et une accumulation de pigments céroïdes dans les cellules endothéliales. Sur le plan hémostasique, ces malades présentent cliniquement : des hémorragies gingivales spontanées et un saignement prolongé lors d'extractions dentaires, d'accouchement ou d'interventions chirurgicales. Ce syndrome hémorragique est aggravé par l'aspirine.

Witkop, sans avoir dosé la GSH Px, la présume déficitaire.

La lipofuscinose céroïde est une entité bioclinique caractérisée (253) par une épilepsie, une cécité, un retard mental, des troubles du métabolisme des sphingolipides. En microscopie électronique apparaissent des pigments céroïdes et des lipofuscines dont nous discuterons l'origine.

Une équipe a mesuré chez l'homme les enzymes impliquées dans le catabolisme des peroxydes. La SOD (Cu Zn et Mn), la catalase et la GSH Px ont été trouvées à une valeur un peu abaissée par rapport aux valeurs témoins, mais de manière non significative (193).

Dans la lipofuscinose céroïde canine, l'activité peroxydasique des tissus décline plus rapidement avec l'âge que chez des témoins normaux (11).

## PATHOGENIE DES CARENCES EN SELENIUM

La pathogénie des carences en sélénium reste mystérieuse. S'il existe des éléments de réponse en pathologie animale il n'est nul élément sérieux en pathologie humaine.

En particulier, si la peroxydation des lipides semble être réalité dans la carence en sélénium (159), rien ne prouve qu'elle représente le *primum movens* lésionnel.

### PATHOGENIE DES MYOCARDIOPATHIES ET DES MYOPATHIES

#### Le facteur viral des myocardiopathies humaines

Déjà évocables sur l'épidémiologie, des virus ont été isolés en Chine (116). Sur 38 autopsies pratiquées à l'occasion d'une épidémie, ont été isolés du tissu cardiaque 1 souche de Coxsackie A9, 2 Adénovirus type 7, 3 virus inconnus.

Une autre étude portant sur 83 victimes de Maladie du Keshan a permis d'isoler 56 souches virales dont une lors d'une virémie. Il s'agissait de Coxsackies A9, B1, B4, B6, d'Echos 2, 12, 33 et de virus non identifiés. Le plus fréquent est l'Echo 12 dans les zones les plus atteintes.

Cette association n'a jamais été décrite en pathologie vétérinaire (M Lamand, communication personnelle).

Toutefois, une expérimentation chinoise (17) montre que l'atteinte virale permet de reproduire chez des souris carencées la Maladie du Keshan.

Nourrissant des souris avec des aliments issus de zones carencées en sélénium, ces auteurs ont injecté par voie intra-péritonéale un Coxsackie B4 isolé chez un enfant porteur d'une maladie du Keshan.

Ces souris nouvelles-nées ont été sacrifiées au 7<sup>e</sup> jour. Seule une souris témoin, n'ayant pas reçu de virus présentait des lésions évocatrices. Dans les groupes ayant reçu le virus, une proportion variable de souris présentaient des lésions. "La fréquence et la sévérité de la nécrose myocardique est inversement proportionnelle à la séléniémie. La différence entre les groupes [à sélénium variable] et les témoins est statistiquement significative ( $P < 0,01$ ). Les lésions histologiques du coeur des souris nouvelles-nées sont des plages de nécroses par coagulation avec infiltration cellulaire discrète. Les modifications histologiques des autres organes sont moins fréquentes et moins marquées. Il n'existe pas de lésion cardiaque chez les souris adultes".

Cette étude offre donc un argument de qualité pour conforter l'hypothèse d'une nécessité simultanée d'une carence en sélénium et d'une virose dans l'étiologie de la maladie du Keshan.

TABLEAU XXXVIII

Nécrose myocardique et sélénium sanguin de souris nouvelles-nées infectées.

	Nombre de souris	Nombre de souris malades		Nécrose myocardique		Se sanguin (ng/g)
			%	Score total	Score moyen	
Groupe contrôle	52	8	15	329	41	0,306
Groupe test supplémenté en Se	30	4	13	276	69	0,138
Groupe nourri avec des aliments ayant poussé à Pekin	75	28	37	1692	60	0,088
Aliments issus du Keshan	56	20	36	2386	119	0,032

#### Anatomie pathologique des myocardopathies

Les victimes de Maladie du Keshan présentent à la nécropsie macroscopiquement des zones décolorées parsemant le myocarde et histologiquement des foyers de nécrose myocardique avec rares cellules inflammatoires et fibrose précoce ; les diverses lésions myocardiques pouvant avoir un âge différent (107).

Dans l'observation de Johnson et Coll. (149) la macroscopie et l'histologie sont identiques.

Chez les animaux (bovins, ovins) les lésions sont identiques, seule varie la topographie préférentielle de celles-ci (121,213,52).

Seules de notables différences existent pour la myocardopathie du porc : présence de lésions vasculaires et d'hémorragies, nécessité d'une carence en vitamine E et sélénium avec contenu alimentaire riche en acides gras (213).

Contrairement à la conception des vétérinaires qui font un tout des myopathies et des myocardopathies, il semble indispensable de séparer nettement les myocardopathies humaines des autres catégories nosologiques concernant le muscle en raison du cofacteur viral de la maladie du Keshan.

#### Pathogénie des myocardopathies humaines

Johnson et Coll. (149) ont dosé les diverses activités enzymatiques du myocarde de leur patient. Ils mettent en évidence un abaissement de l'activité GSH Px, et une normalité des activités GSH Reductase et G6 PD. Ces constatations permettent d'exclure le caractère secondaire à l'insuffisance cardiaque de la détérioration de l'activité GSH Px.

Le caractère primitif de l'abaissement de l'activité GSH Px n'est en rien une preuve du rôle essentiel de cette enzyme dans la pathogénie des carences.

Je n'ai malheureusement rien de solide à offrir en échange de ces critiques. L'explication du facteur viral est quasiment impossible.

Tout au plus, pourrait-on admettre une déviation du métabolisme cellulaire par le virus, ce qui a été montré pour le virus grippal qui diminue l'activité du cytochrome P450 (163). De même, le virus HBs est inducteur de radicaux libres dans l'hépatocyte (291-290).

Sur le plan pathogénique, l'adriamycine, dont la toxicité myocardique par le biais des radicaux libres a été évoquée, a fait l'objet d'études (333,335). La cardioprotection par le sélénium et la vitamine E sont médiocres, voire nulles pour le sélénium. Les différences histologiques permettent d'évoquer une autre pathogénie.

Dans les myocardiopathies alcooliques diabétiques ou idiopathiques, l'histologie (254) est différente.

Il n'apparaît pas dans ces données un schéma pathogénique convaincant pour la Maladie du Keshan, et pas d'argument dans la littérature pour sa fréquence en pathologie humaine (238,180,39).

Le rôle des virus est troublant. Je pense que l'on pourrait tirer d'une carence en sélénium d'animaux axéniques des leçons sur le rôle des virus en la matière.

#### Les myopathies animales

L'importance de l'impact économique des carences séléniées a poussé les vétérinaires à étudier les myopathies animales.

Dans la majorité des espèces animales, les myocardiopathies s'accompagnent dans le même temps d'une myopathie.

Chez le singe (218) il existe une dégénérescence hyaline du tissu musculaire en foyers.

Chez les bovins, les muscles sont parsemés de zones blanchâtres ayant l'aspect de chair de poisson, aspect régressant en quelques semaines sous traitement.

Histologiquement la progression lésionnelle est stéréotypée : les fibres musculaires perdent leur striation puis survient une dégénérescence cireuse. La fibre musculaire semble déshabillée et la membrane adopte une forme tourmentée et les noyaux du sarcolemme s'alignent en colonne. Le dernier stade est régressif. Dans une même zone coïncident plusieurs stades évolutifs (M. Lamand, communication personnelle).

Chez les porcs, l'aspect macroscopique est identique et la microscopie est proche, l'infiltration macrophagique semble plus importante (191,213) et la calcification quasi-constante.

Chez les poulets, où la myopathie se manifeste lors des carences conjointes en sélénium et vitamine E il existe de plus des lésions de la paroi vasculaire et des mitochondries (gonflement et lyse), et il apparaît des figures myéliniques et des adipocytes (108). L'apparition des figures myéliniques est un argument en faveur de l'intervention des peroxydes dans cette pathogénie.

Malheureusement, il n'est pas là non plus d'hypothèse pathogénique solide.

L'aspect tourmenté de la membrane que nous citons plus haut pourrait être compatible avec la lésion princeps de cette membrane par peroxydation, de même que pourrait être compatible avec cette hypothèse l'inhibition respiratoire rapide des mitochondries d'animaux carencés (170).

Les anomalies sériques du veau carencé relevées par Lamand lui semblent en faveur d'une lésion membranaire (168) hypothèse me semblant manquer de pouvoir de conviction.

TABLEAU XXXIX

Anomalies sériques chez le veau carencé en sélénium.

Marqueur	Commentaire	Source
TGO	Elévation, bon marqueur	168
GPK	Elévation initiale, normalisation rapide	168
LDH	Elévation isoenzyme 5	168
Acide pyruvique/lactique	Elevé	167
cétoglutarate	Elevé	167

Selon Lamand (167) le sélénium jouerait un rôle central dans le système ce-toglutarate déshydrogénase et pyruvate déshydrogénase.

Il est toutefois curieux de noter que Lamand est le seul à publier cette hypothèse et qu'elle n'est reprise nulle part dans la littérature internationale.

On notera avec intérêt la différence de localisation entre sélénium et GSH Px (89), les anomalies de la volatilité du sélénium incompatibles avec son intégration à la GSH Px (89) et la grande rapidité de la récupération clinique des animaux carencés en sélénium peu compatible avec une intégration à la GSH Px.

Une étude a été conduite sur la jonction myo-tendineuse des canetons déficitaires en sélénium. Sweeny et Brown montrent la précocité des atteintes du système conjonctivo-vasculaire par rapport à la dystrophie musculaire qui serait secondaire aux lésions conjonctives. Le sélénium est pour les auteurs indispensable à la synthèse des collagènes III et IV (316), ce qui est insolite mais méthodologiquement correct.

Il n'est donc pas plus d'hypothèses pour les myopathies que pour la Maladie du Keshan.

La relation en sélénium/myopathie a été étudiée réciproquement : existe-il des troubles du sélénium dans les myopathies ? Ce serait selon certains un grand espoir pathogénique.

Revis et Coll. (251) ont étudié des souris myopathes et ont mis en évidence un sélénium et une GSH Px plus élevée que chez les témoins ainsi qu'une ascension de la GSH Px lors de la supplémentation séléniée. Ceci peut faire penser à une carence relative en sélénium.

Omaye et Tappel (230) ont montré chez les poules et des souris myopathes une augmentation de l'activité GSH Px et du sélénium tissulaires accompagnés d'une croissance de l'activité du shunt des pentoses et de la concentration en GSH.

Ces deux expérimentations permettent de penser que la croissance de la GSH Px et de la demande en sélénium sont secondaires à l'augmentation de la synthèse de peroxydes.

#### PHYSIOLOGIE DU SELENIUM EN TANT QU'ANTI-CARCINOGENE

Si la pathogénie des myocardioopathies et des myopathies reste à écrire, l'action anti-carcinogène est mieux connue et mieux expliquée.

Le sélénium est surtout actif au niveau de la phase d'initiation, et c'est ce qui est le mieux connu. Il ne faut toutefois pas négliger son rôle dans la promotion, sa carence déterminant une immunodépression (113,194,283,297,296) qui a été peu évaluée en termes de carcinogénèse. Notons la remarque isolée de Jacobs et Coll. (152) qui montrent le rôle inhibiteur du sélénium sur la vascularisation d'une tumeur transplantée du hamster. Cette action peut s'envisager sur 3 plans :

- peroxydes et cancer
- sélénium et matériel génétique
- sélénium et métabolisme des carcinogènes

#### Peroxydes et cancer

Il existe des relations importantes entre oxydation et carcinogénèse, idée que Shamberger développe depuis plusieurs années.

Un des aboutissements des voies métaboliques des peroxydes est le MDA, qui est un cancérigène puissant (281,217) dont l'action est comparable à la mitomycine C(217)

Ce MDA est produit lors de la peroxydation des lipides, inhibée par le sélénium inclus dans la GSH Px.

Le MDA est également présent dans la viande lors de son stockage (64) ce qui pourrait contribuer à expliquer le rôle carcinogène des régimes carnés. Par opposition, les régimes riches en végétaux ont une action anticarcinogène, ce qui pourrait entre autres s'expliquer par la localisation préférentielle du sélénium dans les protéines végétales.

Le MDA est un intermédiaire de la carcinogénèse chimique (278) en dehors des régimes carnés.

La fréquence accrue des cancers coliques et mammaires chez les individus soumis à des régimes riches en graisses polyinsaturées est un argument supplémentaire en faveur du rôle des peroxydes car leur dégradation peroxydative conduit (sous quelques réserves) au MDA. Le sélénium et les antioxydants peuvent là être efficaces (135, 278, 294).

Cette explication du rôle anti-carcinogène du sélénium ne fait pas l'unanimité. Ip (134) et Wortzmann (343) ne trouvant pas de proportionalité entre l'action anti-carcinogène et l'élévation de la GSH Px expriment leur scepticisme. Ils pensent que pour reconnaître l'hypothèse du sélénium inhibant la carcinogénèse via les peroxydes, il faudrait observer une augmentation de l'activité peroxydolytique. Cet argument est de valeur, mais il néglige le rôle non enzymatique du sélénium, et ne tient pas compte d'une inhomogénéité tissulaire de cette activité peroxydolytique.

#### Sélénium et matériel génétique

Nous avons déjà évoqué le rôle du MDA, qui est un puissant mutagène (217).

La GSH Px reconnaît comme substrat l'ADN peroxydé (89) ce qui devrait permettre sa restauration et éviter la mutagénéité.

Le sélénium est inducteur de la réparation de l'ADN lésé (264) et il protège le lymphocyte de l'échange entre chromatides soeurs induite par le méthyl méthane sulfonate (138).

Il réduit la liaison covalente entre l'ADN et l'Aflatoxine dans le foie du poulet (54), résultat divergeant avec le foie de rat (53) sans qu'il existe d'explication ni à cette réduction de la liaison par le sélénium ni à cette différence interspécifique.

Enfin, le test Ames a été utilisé pour montrer le rôle antimutagène du sélénium sur les dérivés fluorés (113), sur le DMBA (266), cette liste n'est pas exhaustive.

Le 2 acétylamino fluorène induit des ruptures de l'ADN chez les rats carencés, ces ruptures sont modérées par le sélénium à dose physiologique (343).

#### Sélénium et métabolisme des carcinogènes

Le sélénium n'est pas constamment efficace sur un carcinogène (322), et son action ne s'étend pas à tous les carcinogènes. C'est à partir de notions de cet ordre qu'a été proposé le schéma d'action du sélénium sur le métabolisme des carcinogènes.

Le 2 acétylamino fluorène (AAF) est catabolisé sous 2 formes : le N-OH AAF et le OH AAF dont la mutagénéité est réduite par rapport au N OH AAF (113) et la cancérogénéité modérée (113, 195). Par activation des hydroxylases le sélénium est efficace à doses molaires (138).

Le benzopyrène voit son catabolisme détourné des substances cancérogènes en présence de sélénium (113, 138) par activation probable de l'Aryl hydrocarbonyl hydroxylase (158, 266).

La 1,2 diméthylhydralazine (DMH) est activée en Méthylazoxyméthanol (MAM) qui induit des cancers expérimentaux dont l'organotropisme varie selon la dose, la fréquence, la voie d'administration et l'espèce. Le sélénium réduit la carcinogénéité colique chez le rat (87% à 40%) en inhibant la transformation DMH/MAM par inhibition de l'alcool ou de l'aldéhyde déshydrogénase ou par inhibition non enzymatique (138).

Le sélénium est efficace sur les procancérogènes devant subir une activation comme le 3-méthyl-4-diméthylaminoazobenzène qui donne 92% de cancers hépatiques chez le rat et 46% avec 4 ppm de sélénium. Il est aussi efficace sur l'AAF qui doit être activé puisque la fréquence de cancers hépatiques passe de 69 à 28% avec 4 ppm de sélénium (138).

La glucuronidase bactérienne fécale voit son activité altérée dans l'alimentation carnée et il existe une relation à la carcinogénéité d'une telle diète. Le sélénium restaure d'autant mieux son activité s'il existe un carcinogène dans le colon (DMH) (139).

Il existe donc une action anti-carcinogène du sélénium s'exerçant à tous les stades de la cancérogénése.

## PATHOGENIE DES IMMUNODEPRESSIONS DES CARENCES SELENEES

La GSH Px joue un rôle essentiel dans l'intégrité du leucocyte (277) en protégeant les enzymes (G6PD, 6P gluconate déshydrogénase,...) impliquées dans la production de NADPH utilisé ensuite dans le métabolisme de l'oxygène.

On connaît la dépendance de la GSH Px au sélénium. La superoxyde dismutase voit son activité bien corrélée à la carence séléniée (277).

L'administration de doses physiologiques de sélénium permet une synthèse satisfaisante d'immunoglobulines (296), le sélénium devant être administré préalablement ou simultanément à l'antigène (73,162,296,297). Il paraît dans ce dernier cas bien difficile de faire intervenir la GSH Px. La stimulation par le sélénium ne semble pas concerner toutes les espèces (194), mais s'étend à de nombreux agents lorsque l'espèce répond (73,162,296,297).

Chez le chien, le sérum déficient en sélénium et vitamine E est suppresseur de la prolifération lymphocytaire du test de transformation lymphoblastique (283). Il existerait donc une anomalie du glycocalyx lymphocytaire, qui est majorée par la richesse de la diète en acides gras polyinsaturés (283).

Cette anomalie est compatible avec une lésion peroxydative de la membrane et avec une protection dépendante de la GSH Px.

## ATHEROME, HYPERTENSION ARTERIELLE ET LEUR PATHOGENIE DANS LA CARENCE EN SELENIUM.

Dans l'athérome, il existe une anomalie biologique digne d'intérêt : c'est la mise en circulation de lipides peroxydés.

Lankin et Coll. (177) ont dosé chez 114 hommes entre 35 et 60 ans atteints d'athéromatose sévère les lipides peroxydés sériques et leurs sous produits. Ils ont montré la considérable élévation de ces produits par rapport à un groupe de 30 témoins, ainsi que l'abaissement de la GSH Px des malades.

Gonzalez et Forman (in 67) ont montré que les corps gras des lésions athéromateuses étaient peroxydés, ce qui ne se voit pas dans le tissu normal.

Lankin (176) montre que lorsque des animaux sont soumis à un régime athérogène, il existe un accroissement du niveau d'oxydation des membranes cellulaires hépatiques s'accompagnant d'une altération de l'activité des enzymes microsomales responsables du catabolisme du cholestérol et de l'assemblage des lipoprotéines.

Le dosage du sélénium dans des aortes humaines saines et athéromateuses ne montre pas de différence entre les 2 groupes (87).

Le sélénium n'est pas le seul intervenant en la matière, puisque le silicium diététique fait décroître le MDA sérique de lapins soumis à régime athéromatogène (188)

Fogelman et Coll. (91) ont conduit de brillantes expérimentations sur le rôle du MDA comme facteur de lésion des LDL conduisant à l'accumulation d'esters de cholestérol dans le système des monocytes-macrophages. Le MDA modifie la molécule protéique des LDL en induisant une liaison pathologique bousculant la structure de surface des LDL.

Les LDL normales sont incapables de conduire à l'accumulation de cholestérol dans les monocytes et macrophages humains.

Les LDL lésées par le MDA conduisent à l'accumulation de cholestérol dans les macrophages humains et de la souris. Ces LDL pathologiques circulent beaucoup plus longtemps, et ne sont pas catabolisées de manière physiologique, mais par les macrophages et les cellules musculaires lisses à propriétés macrophagiques.

Or le MDA est produit par les plaquettes à travers le métabolisme de l'acide arachidonique. L'hypothèse des auteurs est celle d'une interaction plaquettes/LDL athérogène.

La seule chose que l'on puisse affirmer à ce stade des connaissances est l'existence de peroxydes pathologiques dans l'athérome sans pouvoir situer le rôle du sélénium.

Par contre, le rôle du sélénium est un peu mieux évalué en ce qui concerne l'hypertension rénale expérimentale (126) où le sélénium inhibe la transformation de l'angiotensine II ; il n'y a pas d'hypothèse pathogénique raisonnable.

Rappelons l'effet inhibiteur du sélénium sur les hypertensions liées au cadmium (282,337).

La pathogénie de l'athérome dans la carence séléniée reste donc à découvrir.

#### CARENCE EN SELENIUM ET CATARACTE

Nous avons dit que les cristallins cataractiques sont constamment les plus pauvres en sélénium quelle que soit la série de référence (315).

Cette cataractogénèse pourrait être liée à un défaut de catabolisme des peroxydes par la GSH Px car on sait le rôle protecteur sur la cataracte des rats, d'un régime alimentaire maternel à base de protéines végétales (40) sachant qu'ils apportent du sélénium et qu'ils limitent la fabrication de peroxydes.

Les malades étiquetés comme atteints de déficit en GSH Px ont des cataractes (103) argument supplémentaire pour le rôle des peroxydes en cataractogénèse.

#### PATHOGENIE DU GOITRE DES CARENCES EN SELENIUM (CHINE)

Les Chinois décrivent une relation épidémiologique entre carence séléniée et goitre (156).

L'organification de l'iode est quasi-instantanée, ne survient qu'en aérobiose, implique un peroxyde et suppose l'existence d'un ion I (347).

Ce système à fort potentiel oxydant suppose une protection des microsomes et des mitochondries qui peut être assumée par la GSH Px.

Toutefois, pour ce qui est de la pathogénie du goitre en Chine, la coïncidence peut n'être liée qu'à une co-carence.

#### PATHOGENIE DE LA MALADIE DE KASHIN BECK

Il n'est aucune hypothèse dans la littérature à ma connaissance.

#### FERTILITE ET SELENIUM

Nous avons évoqué le rôle des carences en sélénium en matière de fertilité.

Il n'existe aucun élément direct expliquant l'hypofertilité humaine.

Chez l'homme, Diezel et Coll. (76) montrent l'existence de peroxydes dans le sperme humain, et leur rôle négatif sur la fertilité. Cette donnée a deux conséquences :

- intérêt des antioxydants dans la cryo-préservation du sperme humain pour éviter la peroxydation décrite par Matthes (198) pour les érythrocytes.

- explication du rôle (encore qu'hypothétique et mal prouvé) de la vitamine E en matière de fertilité ; explication de l'hypofertilité des sujets atteints d'hémochromatose (Nowakowski in 76), le fer et les composés hémiques étant de puissants catalyseurs de la peroxydation. Ces sujets atteints d'hémochromatose sont de plus ou moins panhypopituitaires.

Il reste intéressant dans une perspective de recherche clinique de doser le sélénium dans les infertilités demeurant idiopathiques.

Chez l'animal, s'il n'existe pas de modification caractéristique chez le boeuf (18,273), le rat présente une rupture de la pièce intermédiaire du spermatozoïde. Calvin et Coll. (50) ont montré le rôle structural du sélénium dans la membrane externe mitochondriale.



## PATHOGENIE DES MALADIES ANIMALES

### Atrophie pancréatique

Cette maladie due à une carence séléniée se traduit par une atrophie, puis une fibrose accompagnée de malabsorption lipidique.

L'histologie (41), peu évocatrice révèle successivement une vacuolisation intra-cellulaire et une formation de corps hyalins, puis une perte de la zonation acinaire, puis une atrophie du pancréas exocrine et enfin une fibrose.

Cette maladie, dont le primum movens lésionnel échappe, semble GSH Px indépendante (41).

### "Diathèse exsudative"

La carence séléniée chez les volailles détermine des oedèmes sous cutanés abdominaux et thoraciques accompagnés de petites hémorragies au voisinages des plus grosses collections oedémateuses. Le liquide d'oedème est du plasma. Il existe dans cette maladie un trouble très marqué de la perméabilité capillaire (222).

### Les troubles des phanères

Nous avons dit plus haut que chez les singes (218), les moutons (146) et les rats (91), le sélénium est indispensable à l'intégrité des phanères.

Chez l'homme (214), les dosages du sélénium cutané permettent d'envisager un rôle dans la kératinisation.

### Pathogénie des lésions hépatiques

Chez le porc, espèce très séléno-sensible " le foie est d'un aspect microscopique variable. Dans les formes les plus évidentes, hémorragies focales et zones nécrotiques donnent un aspect marbré ou moucheté au foie, et une dépression de la surface dans les localisations sous-capsulaires. Parfois, il prend une coloration bronzée, sa consistance est ferme, sa taille variable, hypertrophié ou atrophique". Microscopiquement, il existe "une nécrose massive coagulative de lobules dont les sinusoides sont distendus par le sang, rarement ischémiés" (213).

Les lésions des autres espèces séléno-sensibles ont des aspects très proches.

En ultra-structure, il existe d'abord un gonflement mitochondrial (89) puis une atteinte du réticulum endoplasmique lisse (103).

La durée d'évolution du début du régime carencé aux phases histologiques successives varie selon l'espèce et la souche. L'homogénéité des descriptions ultra-structurales selon les espèces est loin d'être parfaite.

Les lésions hépatiques peuvent être liées à l'absence de catabolisme des peroxydes. L'on sait qu'un certain nombre de toxiques induisent lésions hépatiques et peroxydation dépisables par divers procédés et surtout par la mesure des alcanes de l'air expiré (159,77,110,250) pour lesquels le sélénium assure une large protection (90). Or la carence séléniée seule s'accompagne de l'excrétion d'alcanes chez le rat, s'expliquant par la peroxydation in vivo (159).

L'aspect ultra-structural, et en particulier le gonflement mitochondrial (103, 89) est compatible avec le rôle de la GSH Px qui est associée à ce type de manifestation (103,112) et qui se produit lors de la peroxydation (112).

La peroxydation pourrait être induite dans l'hépatocyte par un des nombreux systèmes enzymatiques inducteurs de radicaux libres qu'il comprend.

## LE SELENIUM EN CLINIQUE HUMAINE

La connaissance des carences humaines en sélénium invite le médecin à doser cet élément et à l'apporter à la diète journalière si la carence se manifeste, la toxicité potentielle interdisant l'apport aveugle au risque de nuire au malade.

Il est quelques indications de dosage incontestables, une indication de prescription sous contrôle, la nutrition parentérale totale.

Dans quelques situations il serait intéressant de doser le sélénium en recherche clinique.

### Indications de dosage

La nutrition parentérale est l'indication par excellence.

#### TABLEAU XXXX

Protocole "sélénium" en nutrition parentérale.

J1 Dosage. Début de l'apport de sélénium 200 µg par jour de sélénométhionine.  
 J7 Dosage. Ajustement des doses.  
 J15 Dosage. La situation d'équilibre doit être atteinte.  
 J20 Dosage. Puis tous les mois.  
 Toute modification appréciable (comme l'apparition d'une fistule digestive extériorisée) doit faire pratiquer une réévaluation du statut en sélénium.

- "Etats cataboliques" : péritonites, leucoses soumises à chimiothérapie, cancers, brûlures.

- Situations associées à des troubles de l'absorption intestinale (crohn, mucoviscidose, malabsorptions diverses, resection du grêle ou du colon, fistules).

Une alternative pourrait être l'établissement de bilans journaliers.

Il ne saurait y avoir de supplémentation sans dosages sous peine d'observer des phénomènes toxiques, tant que la dose journalière sûre n'est pas connue avec certitude.

La supplémentation peut se faire per os avec du sélénite de sodium qui donne de mauvaises rétentions par voie parentérale, contrairement à la sélénométhionine.

### Recherche clinique

Dans un certain nombre de situations, il pourrait être utile de doser le sélénium :

- myocardites étiquetées virales.
- myocardiopathies alcooliques ou idiopathiques. Indication dans laquelle Sartiano et Coll. (349) n'ont pas obtenu de résultats mais leur échantillon est d'une rare exiguité.
- myopathies.
- coronaropathies et artérites.
- dénutrition.
- cirrhoses et hépatites.
- cachexies ne réagissant pas à la nutrition entérale.
- sclérose en plaques.
- pancréatites.
- épilepsie.
- déficits de l'immunité cellulaire et humorale.
- anémies hémolytiques et aplasies.
- stérilité.

TABLEAU XXXXI

Exploration biologique d'un malade présentant une carence en sélénium.

Dosage de la GSH Px érythrocytaire et leucocytaire.  
Enzymes musculaires sériques : TGO, CPK, LDH.  
Lactate/pyruvate sériques.

Dans une perspective de recherche clinique.

Fonction leucocytaire.  
Fonction plaquettaire, métabolisme plaquettaire des prostaglandines.  
Sélénocytie et sa restauration (biopsies musculaires et/ou myocardiques).

TABLEAU XXXXII

Doses utilisées en thérapeutique et prophylaxie.

But	Dose et fréquence	Nature	Référence
Thérapeutique Maladie du Keshan	2mg/jour x 4 semaines per os	Sélénite de sodium	62
Prophylaxie de la Maladie du Keshan	1mg par semaine de 6 à 9 ans ; 0,5mg avant 6 ans per os	Sélénite de sodium	155
Thérapeutique myopathie	0,100mg/jour x 17 jours par voie parentérale	Sélénométhio- nine	332
Nutrition parenté- rale totale	0,200mg/jour x 47 jours per os	Sélénite de sodium	331
"	0,200mg/jour per os	Sélénométhio- nine	331
"	250mg IV sur 2 heures Dose de charge 0,100mg/ jour per os sur 48 jours	Sélénométhio- nine	331
"	0,100mg x 4 par jour, per os pendant 7 jours, puis 0,025mg pendant 5 jours per os.	Non précisé	158
Kwashiokor	0,020mg par jour per os	Sélénite de sodium	200

## PERSPECTIVES ET QUESTIONS A RESOUDRE

Une des premières questions à résoudre est de l'état de la population en matière de sélénium : sommes-nous carencés ?

Il semble dans cette perspective indispensable de confronter une population normale à une autre population d'un pays où le dosage se fait couramment, et où des valeurs normales sont définies.

La dose journalière nécessaire devrait faire l'objet d'une recherche, tant sur une population normale que sur des groupes à risque, avec au premier rang des malades de nutrition parentérale.

L'homéostasie tissulaire, la connaissance de la séléno-dépendance de l'activité peroxydasique tissulaire chez l'homme seraient des données à recueillir.

Le transport du sélénium est un secteur à travailler, car les résultats figurant dans la littérature sont trop discordants de ceux obtenus pour les autres oligo-éléments.

La pathogénie de l'athérome en rapport avec les carences séléniées, est un problème qui me semble important, et qui nécessite attention.

Les peroxydes, leur gènèse, leur signification pathogénique, les possibilités thérapeutiques représentent une piste dont le développement ne peut et ne doit que se manifester dans les années à venir.

Enfin, des esprits neufs pourraient apporter à la science leur vivacité pour résoudre le problème jusque là en suspens : la pathogénie des carences séléniées.

Vu et permis d'imprimer, Grenoble le 13 juillet 1982

Le doyen, R. SARRAZIN

Le président de thèse, M. MICOUD

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Aaseth J ; Thomassen Y ; Alexander J ; Norheim G  
Decreased serum selenium in alcoholic cirrhosis [letter]  
N Engl J Med 1980 Oct 16;303(16):944-5
- 2 Adolfs MJ ; Bonta JL ; Brågt PC  
Increased lipid peroxidation and decreased hepatic aminopyrine metabolism during carrageenin induced granulomatous inflammation in the rat [proceedings]  
Br J Pharmacol 1980 Jan;68(1):123P-124P
- 3 Alexander J ; Høstmark AT ; Førre O ; von Kraemer Bryn M  
The influence of selenium on methyl mercury toxicity in rat hepatoma cells, human embryonic fibroblast and human lymphocytes in culture.  
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1979 Nov;45(5):379-96
- 4 Alexander J ; Norseth T  
The effect of selenium on the biliary excretion and organ distribution of mercury in the rat after exposure to methyl mercuric chloride.  
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1979 Mar;44(3):168-76
- 5 Allaway WH  
Selenium in the food chain.  
Cornell Vet 1973;63:151-70
- 6 Amin S ; Chen SY ; Collipp PJ ; Castro-Magana M ; Maddaiah VT ; Klein SW  
Selenium in premature infants.  
Nutr:Metab 1980;24(5):331-40
- 7 Andrews JW ; Hames CG ; Metts JC Jr ; Waters L ; Davis JM ; Carpenter R  
Relationships between selenium and other parameters in drinking water and blood of subjects from high and low cardiovascular disease rate areas of Georgia.  
J Environ Pathol Toxicol 1980 Sep;4(2-3):313-8
- 8 Anonyme  
Selenium-containing Glutathione Peroxidase: its synthesis and function in arachidonate metabolism.  
Nutr Rev 1981 Jan;39(1):21-3
- 9 Anonyme  
Selenium in the heart of China.  
Lancet 1979 Oct 27;2(8148):889-90
- 10 Anonyme  
Blood selenium in cystic fibrosis patients.  
Nutr Rev 1981 Jan;39(1):14-5
- 11 Armstrong D ; Siakotos A ; Koppauy N ; Connole E  
Studies on the retina and the pigment epithelium in hereditary canine ceroid lipofuscinosis.  
I the distribution of enzymes in the whode retina and pigment epithelium.  
Invest Ophthalmol Visual Sci 1978 Jul;17:(608-17)

- 12 Arstilla AU ; Smith MA ; Trump BF  
Microsomal lipid peroxidation : morphological characterisation  
Science 1972;175:530-3
- 13 Awasthi YC ; Beutler E ; Srivastava SK  
Purification and properties of human erythrocyte Glutathione Peroxidase.  
J Biol Chem 1975 Jul 10;250(13):5144-9
- 14 Awasthi YC ; Dao DD ; Lal AK ; Srivastava SK  
Purification and Properties of Glutathione Peroxidase from human placenta.  
Biochem J 1979 Feb 1;177(2):471-6
- 15 Ayaz KL ; Csallany AS  
The effect of continuous, low level nitrogen dioxide exposure and dietary  
Vitamin E upon lipofuscin pigment concentrations and Glutathione Peroxidase  
Activity in Mice [Abstract]  
Federation Proc 1977;36:1095
- 16 Babior BM  
Oxygen-Dependent microbial killing by phagocytes.  
N Engl J Med 1978 Mar 23;298:659-68.- Mar 30;298:721-5
- 17 Bai Jin et al  
[The combined effect of selenium deficiency and viral infection on the myocar-  
dium of mice] en chinois, traduction du titre par l'auteur.  
Acta Academiae Medicinae Sinicae 1980;2(1):29-31
- 18 Bartle JL ; Senger PL ; Hillers JK  
Influence of injected selenium in dairy bulls on blood and semen selenium,  
Glutathione Peroxidase and seminal quality.  
Biol Reprod 1980 Dec;23(5):1007-13
- 19 Behne D ; Wolters W  
Selenium content and Glutathione Peroxidase activity in the plasma and  
erythrocytes of non-pregnant and pregnant women.  
J Clin Chem Clin Biochem 1979 Mar;17(3):133-5
- 20 Bellanger J ; Perigaud S ; Lamand M  
Carences en oligo-éléments chez les ruminants en France. III Eléments  
d'enquête obtenus par les analyses de fourrages.  
Ann Rech Veter 1973;4(4):565-98
- 21 Bermond P ; Körner WF  
Vitamine E.  
Encycl Med Chir Paris; Glandes nutrition:4.1.09,10542 E-10
- 22 Beutler E ; West C  
Red cell Glutathione Peroxidase polymorphism in afro americans.  
Am J Hum Genet;1974;26(2):255-8
- 23 Bjorksten J  
The primary cause of the high myocardial death rate in eastern Finland  
defined as selenium deficiency.  
Rejuvenation 1979,7:61-6

- 24 Boehme DH ; Kosecki R ; Carson S ; Stern F ; Marks N  
Lipoperoxidation in human and rat brain tissue : developmental and regional studies.  
Brain Res 1977 Nov 4;136(1):11-21
- 25 Bogden JD ; Kemp FW ; Buse M ; Thind IS ; Louria DB ; Forgaos J  
Llanos G ; Moncoya Terrones I  
Composition of tabaccos from countries with high and low incidences of lung cancer. I. Selenium, polonium-210, alternaria, tar, and nicotine.  
JNCI 1981 Jan;66(1):27-31
- 26 Boivin P ; Galand C ; Hakim J ; Blery M  
Deficit en Glutathion Peroxydase érythrocytaire et anemie hémolytique médicamenteuse.  
Presse Medicale 1970;78:171-2
- 27 Borregaard N ; Kragballe K  
Role of oxygen in antibody dependent cytotoxicity mediated by monocytes and neutrophils.  
J Clin Invest 1980 Oct;66:676-83
- 28 Bowen HJM  
Environmental chemistry of the elements.  
Academic Press, London, 1979.
- 29 Boyne R ; Arthur JR  
Defective leucocyte function in selenium deficient cattle.  
Proc Nutr Soc 1979 1 May;38(1):14A
- 30 Boyne R ; Arthur JR  
Alterations of neutrophil function in selenium-deficient cattle.  
J Comp Pathol 1979 Jan;89(1):151-8
- 31 Brady PS ; Brady LJ ; Ullrey DE  
Selenium, vitamin E and the response to swimming stress in the rat.  
J Nutr 1979 Jun;109(6):1103-9
- 32 Braun JP ; Sener S ; Rico A ; Benard P ; Burgat-Sacaze V  
Protection contre la néphropathie au chlorure mercurique par le sélénite de sodium chez le rat.  
C R Acad Sci [D] (Paris) 1979 19 Mar;288(11):959-62
- 33 Britton JL ; Shearer TR ; DeSart DJ  
Cariostasis by moderate doses of selenium in the rat model.  
Arch Environ Health 1980 Mar-Apr;35(2):74-6
- 34 Broghamer W ; Mc Connell KP ; Blotcky A  
Serum selenium and carcinoma.  
Cancer 1976 Mar;37(3):1384-8
- 35 Broghamer WL ; Mc Connell KP ; Grimaldi M ; Blotcky AJ  
Serum selenium and reticuloendothelial tumors.  
Cancer 1978 Apr;41(4):1462
- 36 Brown RE ; Craver R ; Drake RM  
Lipid peroxidation and pulmonary hyaline membranes of the newborn : A histochemical, fluorescent microscopic and ultrastructural study.  
Ann Clin Lab Sci 1981 Jan-Feb;11(1):25-30

- 37 Brune D ; Samsahl K ; Wester PO  
A comparison between the amount of As,Au,Br,Cu,Fe,Mo,Se and Zn in normal and uraemic human whole blood by means of neutron activation analysis.  
Clin Chim Acta, 1966, 13:285-91
- 38 Bryant RW ; Bailey JM  
Altered lipoxxygenase metabolism and decreased Glutathione Peroxidase activity in platelets from selenium-deficient rats.  
Biochem Biophys Res Commun 1980 Jan 15;92(1):268-76
- 39 Bulloch RT ; Pearce MB ; Murphy ML ; Jenkins BJ ; Davis JL  
Myocardial lesions in idiopathic and alcoholic cardiomyopathy. Study by ventricular septal biopsy.  
Am J Cardial 1972 Jan;29:15-25
- 40 Bunce GE ; Caasi P ; Hall B ; Chaves N  
Prevention of cataract in the progeny of rats fed a maternal diet based on vegetable proteins.  
Proc Soc Exp Biol Med,1972 Jul;140(3):1103-7
- 41 Bunk MJ ; Combs GF  
Relationship of selenium dependent Glutathione Peroxidase activity and nutritional pancreatic atrophy in selenium-deficient chicks.  
J of Nutrition 1981;111(9):1611-20
- 42 Bunk MJ ; Combs GF Jr  
Effect of selenium on appetite in the selenium-deficient chick.  
J Nutr 1980 Apr;110(4):743-9
- 43 Burk RF  
In Vivo  $^{75}\text{Se}$  binding to human plasma proteins after administration of  $^{75}\text{Se}_3^{2-}$ .  
Biochim Biophys Acta 1974;372(2):255-65
- 44 Burk RF  
Selenium in man  
in : Trace elements in human health and disease II ; Prasad AS, Oberleas D,Eds  
Academic Press New York 1976:105-33
- 45 Burk RF; Lawrence RA ; Lane JM  
Liver necrosis and lipid peroxidation in the rat as the result of paraquat and diquat administration. Effect of selenium deficiency.  
J Clin Invest 1980 May;65(5):1024-31
- 46 Burk RF ; Nishiki K ; Lawrence RA ; Chance B  
Peroxide removal by Se-dependent and non Se-dependent Glutathione Peroxidases in hemoglobin free perfused rat liver. [Abstract]  
Federation Proc 1977;36:1095
- 47 Burk RF ; Pearson WN ; Wood RP ; Viteri F  
Blood selenium levels and invitro red blood cell uptake of  $^{75}\text{Se}$  in Kwashiorkor.  
Am J Clin Nutr 1967 Jul;20(7):723-33
- 48 Burk RF ; Trumble MJ ; Lawrence RA  
Rat hepatic cytosolic glutathione dependent enzyme protection against lipid peroxidation in the NADPH-Microsomal lipid peroxidation system.  
Biochim Biophys Acta 1980 Apr 18;618(1):35-41



- 49 Callautti P ; Moschini G ; Stievano BM ; Tomio L ; Calzavara F  
Perona G  
Serum selenium levels in malignant lymphoproliferative diseases.  
Scand J Haematol 1980 Jan;24(1):63-6
- 50 Calvin HI ; Cooper GW ; Wallace E  
Evidence that selenium in rat sperm is associated with a cysteine-rich  
structural protein of the mitochondrial capsules.  
Gamete Research 1981;4:139-49
- 51 Casini AF ; Benedetti A ; Ferrali M ; Comporti M  
Binding of products originating from the peroxidation of liver microsomal  
lipids to the non lipid constituents of the microsomal membrane.  
Chem Biol Interact 1979;25(23):211-27
- 52 Cawley GD ; Bradley R  
Sudden deaths in calves associated with acute myocardial degeneration and  
selenium deficiency.  
Vet Rec 1978 Sept 9;103:239-40
- 53 Chen J ; Goetchius MP ; Campbell TC ; Combs GF  
Effects of dietary selenium and vitamin E on hepatic mixed-function oxidase  
activities and in vivo covalent binding of aflatoxin B1 in rats.  
J Nut 1982 Feb;112(2):324-34
- 54 Chen J ; Goetchius ; Combs GF ; Campbell TC  
Effect of dietary selenium and vitamin E on covalent binding of aflatoxin to  
chick liver cell macromolecules.  
J Nat 1982 Feb;112(2):350-5
- 55 Chen JR ; Anderson JM  
Legionnaires' disease: concentrations of selenium and other elements.  
Science 1979 Dec 21;206(4425):1426-7
- 56 Chow CK  
Effect of dietary selenium and vitamin E on the biochemical responses in the  
lungs of ozone-exposed rats [abstract]  
Federation Proc 1977;36:1094
- 57 Chow CK  
Effect of dietary selenium and vitamin E on the antioxidant defense systems  
of rat erythrocytes.  
Int J Vitam Nutr Res 1979;49(2):182-5
- 58 Chow CK ; Chen CJ  
Dietary selenium and age-related susceptibility of rat erythrocytes to  
oxidative damage.  
J Nutr 1980 Dec;110(12):2460-6
- 59 Chow CK ; Tappel AL  
An enzymatic protective mechanism against lipid peroxidation damage to lungs  
of ozone-exposed rats.  
Lipids 1972 Aug;7(8):518-24
- 60 Christophersen BO  
Formation of monohydroxy-polyenic fatty acids from lipid peroxides by a  
Glutathione Peroxidase.  
Biochim Biophys Acta 1968;164:35-46

- 61 Clayton CC ; Baumann CA  
Diet and azo dye tumors : effect of diet during a period when the dye is not fed.  
Cancer Res 1949 Dec;9(12):575-82
- 62 Collipp PJ ; Chen SY  
Cardiomyopathy and selenium deficiency in a two-year-old girl [letter]  
N Engl J Med 1981 May 21;304(21):1304-5
- 63 Combs GF ; Noguchi T ; Scott ML  
Mechanism of action of selenium and vitamin E in protection of biological membranes  
Fed Proc 1975 Oct;34(1):2090-5
- 64 Combs GF Jr ; Regenstein JM  
Influence of selenium, vitamin E, and ethoxyquin on lipid peroxidation in muscle tissues from fowl during low temperature storage.  
Poult Sci 1980 Feb;59(2):347-51
- 65 Cortesi R ; Privett OS  
Toxicity of fatty ozonides and peroxides.  
Lipids 1972 Nov;7(11):715-21
- 66 Crisp FD ; Deaton TG ; Bawden JW  
In vitro study of selenium 75 distribution in developing rat molar enamel.  
Caries Res 1979;13(6):313-8
- 67 Cross JD ; Raie RM ; Smith H  
Bromine and selenium in human aorta.  
J Clin Pathol 1981;34:393-5
- 68 Dahle LK ; Hill EG ; Holman RT  
The thiobarbituric acid reaction and the autoxidation of polyunsaturated fatty acid methyl esters.  
Arch Biochem Biophys 1962;98:253-61
- 69 Daoud AH ; Griffin AC  
Effect of retinoic acid, butylated hydroxytoluene, selenium and sorbic acid on azo-dye hepatocarcinogenesis.  
Cancer Lett 1980 Jun;9(4):299-304
- 70 Demopoulos HB  
The basis of free radical pathology  
Fed Proc 1973 Aug; 32(8):1859-61
- 71 Demopoulos HB  
Control of free radicals in biologic systems.  
Fed Proc 1973 Aug;32(8):1903-8
- 72 Demus-Cole AM ; Swierczewski E ; Minkowski A  
Glutathione Peroxidase of rat liver during development [abstract]  
Z Clin Chem 1969;7,209
- 73 Desowitz RS ; Barnwell JW  
Effect of selenium and dimethyl dioctadecyl ammonium bromide on the vaccine-induced immunity of Swiss-Webster mice against malaria (Plasmodium berghei).  
Infect Immun 1980 Jan;27(1):87-9

- 74 - Diamant S ; Kissilevitz R ; Diamant Y  
Lipid peroxidation system in human placental tissue : general properties  
and the influence of gestational age.  
Biol Reprod 1980 Nov;23(4);776-81
- 75 Dickson RC ; Tomlinson RH  
Selenium in blood and human tissues.  
Clin Chim Acta 1967;16:311-21
- 76 Diezel W ; Engel S ; Sönnichsen N ; Höhne WE  
Lipid peroxidation products in human spermatozoa : detection and pathogenic  
significance.  
Andrologia 1980 Mar-Apr;12(2):167-71
- 77 Di Luzio NR  
Antioxidants lipid peroxidation and chemical-induced liver injury.  
Fed Proc 1973 Aug;32(8):1875-81
- 78 Diplock AT ; Lucy A ; Verrinder M ; Zieleniewski A  
Tocopherol and the permeability to glucose and chromate of insaturated  
liposomes.  
FEBS Lett 1977 Oct;82(3):341-4
- 79 Diplock AT ; Lucy JA  
The biochemical mode of action of vitamin E and selenium : a hypothesis.  
FEBS Lett 1973 Feb;29(3):205-10
- 80 Diskin CJ  
Caution with selenium replacement [letter]  
Lancet 1979 Dec 8;2(8154):1249
- 81 Dobretsov GE ; Borschevskaya TA ; Petrov VA ; Vladimirov YA  
The increase of phospholipid bilayer rigidity after lipid peroxidation.  
FEBS Lett 1977 Dec;84(1):125-8
- 82 Duchaigne A ; Arvy MP  
Le sélénium en biologie.  
Ann Biol 1978;17(11-12):529-56
- 83 Ebert PS ; Malinin GI  
Induction of erythroid differentiation in Friend murine erythroleukemic cells  
by inorganic selenium compounds.  
Biochem Biophys Res Commun 1979 30 Jan;86(2):340-9
- 84 Ewan RC  
Effect of selenium on rat growth, growth hormone and diet utilization.  
J Nutr 1976;106:702-9
- 85 Farnsworth CC ; Stone WL ; Dratz EA  
Effect of vitamin E and selenium deficiency on the fatty acid composition  
of rat retinal tissues.  
Biochim Biophys Acta 1979 4 Apr;552(2):281-93
- 86 Favier A ; Maljournal B  
Biochimie de certains oligo-éléments. Selenium p.64 à 73  
in :Girard ML ; Rousselet F  
Problèmes actuels de biochimie appliquée, 11è série  
Masson, Paris 1980.

- 87 Fisher R ; Leutwein M  
Handbook of geochemistry, KH Wedepohl Ed, Springer Verlag, Berlin Heidelberg  
New York 1972, II-3:34A1-01
- 88 Flohé L ; Brand I  
Kinetics of Glutathione Peroxidase  
Biochim Biophys Acta 1969;191:541-9
- 89 Flohé L ; Günzler WA ; Loschen G  
The Glutathione Peroxidase reaction : a key to understand the selenium requirement of mammals. In Trace Metals in health and disease, Klarasch N,Ed.  
Raven Press, New-york 1980:262-86
- 90 Fodor G ; Kemény GL  
On the hepato protective effect of selenium in carbon tetrachloride poisoning in albino rats.  
Experientia 1965;21(11):666-7
- 91 Fogelman AM ; Schechter I ; Seager J ; Hokom M ; Child JS ; Edwards PA  
Malonyldialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages.  
Proc Natl Acad Sci USA 1980 Apr;77(4):2214-8
- 92 Forstrom JW ; Zahowski JJ ; Tappel AL  
Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine  
Biochemistry 1978 Jun;17(13):2639-44
- 93 Fournier J ; Emerit J ; Michelson AM  
La peroxydation des lipides dans les processus inflammatoires.  
CR Acad Sc Paris 1980 Nov 3;291(9):753-5
- 94 Frank H ; Hintze T ; Bimboes D ; Remmer H  
Monitoring lipid peroxidation by breath analysis : endogenous hydrocarbons and their metabolic elimination.  
Toxicol Appl Pharmacol 1980 Dec;56(3):337-44
- 95 Fridovich IF  
The biology of oxygen radicals.  
Science 1978 Sept 8;201(4359):875-80
- 96 Fridovich IF  
Superoxide radical and the bactericidal action of phagocyte.  
N Engl J Med 1974 Mar 14;290:624-5
- 97 Frost DV ; Lish PM  
Selenium in biology.  
Ann Rev Pharmacol 1975;15:259-84
- 98 Gabrielsen BO ; Opstvedt J  
Availability of selenium in fish meal in comparison with soybean meal, corn gluten meal and selenomethionine relative to selenium in sodium selenite for restoring glutathione peroxidase activity in selenium-depleted chicks.  
J Nutr 1980 Jun;110(6):1096-100
- 99 Gallagher K ; Stowe HD  
Influence of exercise on serum selenium and peroxide reduction system of racing standardbreds.  
Am J Vet Res 1980 Aug;41(8):1333-5

- 100 Ganther HE  
Selenoproteins  
Chemica Scripta 1975;8A:79-84
- 101 Ganther HE  
Enzymic synthesis of dimethyl selenide from sodium selenite in mouse liver extract.  
Biochemistry 1966 Mar;5(3):1089-98
- 102 Ganther HE ; Goudie C ; Sunde ML ; Kopecki MJ ; Wagner P ; Hoekstra WG  
Selenium relation to decrease toxicity of methyl mercury added to diets containing tunna.  
Science 1972;175(4026):1122-4
- 103 Ganther HE ; Hafeman DG ; Lawrence RA ; Serfass RE ; Hoekshra WG  
Selenium and Glutathione Peroxidase in health and disease; A review.  
In : Trace elements in human health and disease II, Prasad AS, Oberleas D,Eds.  
Academic Press, New York 1976:165-234
- 104 Garner RL ; Mills GC ; Christman AA  
The degradation of hemoglobin by tissue extract and by ascorbic acid [abstract]  
Fed Proc 1951 Mar;10(1):187
- 105 Gavino VC ; Miller US ; Ikharebha SD ; Milo GE ; Cornwell DG  
Effect of polyunsaturated acids and antioxidants on lipid peroxidation in tissue cultures.  
J Lipid Res 1981 Jul;22(5):763-9
- 106 Gharib H ; Fairbanks VF ; Bartholomew LG  
Hepatic failure with acanthocytosis ; association with hemolytic anemia and deficiency of erythrocyte Glutathione Peroxidase.  
Mayo Clin Proc 1969 Feb;44:96-101
- 107 Giasuddin AS ; Diplock AT  
The influence of vitamin E and selenium on the growth and plasma membrane permeability of mouse fibroblasts in culture.  
Arch Biochem Biophys 1979 Aug;196(1):270-80
- 108 Gill TA ; Sundeen GB ; Richards JF ; Bragg DB  
The effect of dietary selenium and vitamin E on avian white muscle disease as measured by both chemical and physical parameters.  
Poult Sci 1980 Sep;59(9):2088-97
- 109 Goldman IS ; Kantrowitz NE  
Cardiomyopathy associated with selenium deficiency.  
N Engl J Med 1981 Sept 17;305(12):701
- 110 Gordis E  
Lipid metabolites of carbon tetrachloride.  
J Clin Invest 1969;48:203-9
- 111 Greeder GA ; Milner JA  
Factors influencing the inhibitory effect of selenium on mice inoculated with Ehrlich ascites tumors cells.  
Science 1980 Aug 15;209(4458):825-7

- 112 Green RC ; O'Brien PJ  
The cellular localisation of Glutathione Peroxidase and its release from mitochondria during swelling.  
Biochim Biophys Acta 1970;197:31-9
- 113 Griffin AC  
Role of selenium in the chemoprevention of cancer.  
Adv Cancer Res 1979;29:419-42
- 114 Gross RT ; Bracci R ; Rudolph N ; Schroeder E ; Kochen JA  
Hydrogen peroxide toxicity and detoxification in erythrocytes of newborn infants.  
Blood 1967;29:481-93
- 115 Gross S  
Antioxidant relationship between selenium-dependent Glutathione Peroxidase and tocopherol.  
Am J Pediatr Hematol Oncol 1979 Spring;1(1):61-9
- 116 Guanqing He  
On the etiology of Keshan disease : two hypotheses.  
Chin Med J 1979 Jul;92(7):416-22
- 117 Hadjimarkos DM  
Selenium content of fish flour in relation to kwashiorkor and dental caries.  
Lancet 1965 Mar 13;605-6
- 118 Hadjimarkos DM  
Dental caries and trace elements.  
British Med Journ 1963;345:1607-8
- 119 Hansen JC ; Kristensen P  
The kinetics of <sup>75</sup>Se-selenium in relation to dose and mode of administration to mice.  
J Nutr 1979 Jul;109(7):1223-33
- 120 Harkin J ; Dong A ; Chesters G  
Elevation of selenium levels in air by Xerography.  
Nature 1976 Jan 22;259:204
- 121 Hartley WJ ; Grant AB  
A review of selenium responsive disease of New Zealand livestock.  
Fed Proc 1961;20:679-80
- 122 Hashimoto S ; Recknagel RO  
No chemical evidence of hepatic lipid peroxidation in acute ethanol toxicity.  
Experimental and molecular pathology 1968;8(2):225-42
- 123 Heys ; Dormandy TL  
Lipid peroxidation in iron-overloaded spleens.  
Clin Sci 1981 Mar;60(3):295-301
- 124 Higgs DJ ; Morris VC ; Levander OA  
Effect of cooking on selenium content of foods.  
J Agr Food Chem 1972;20:678-80
- 125 Hill CH  
Interrelationships of selenium with other trace elements.  
Fed Proc 1975 Oct;34(1):2096-100

- 126 Hilse H ; Oehme P ; Krause W ; Hecht K  
Effect of sodium selenite on experimental hypertension in rat.  
Acta Physiol Pharmacol Bulg 1979;5(3):47-50
- 127 Hirooka T ; Galambos JT  
Selenium metabolism :  
I Respiratory excretion : Biochim Biophys Acta 1966;130:313-20  
II Effect of injected selenium compounds and of liver injury.  
Fed Soc Exp Biol Med 1966 Mar;121(3):743-8  
III Serum proteins, lipoproteins and liver injury  
Biochim Biophys Acta 1966;130:321-8
- 128 Hoekstra WG  
Biochemical function of selenium and its relation to vitamin E.  
Fed Proc 1975 Oct;34(11):2083-9
- 129 Hojo Y  
Subject groups high and low in urinary selenium levels : workers exposed  
to heavy metals and patients with cancer and epilepsy.  
Bull. Environm Contam Toxicol 1981;26(4):466-71
- 130 Holmes B ; Park BH ; Malawista SE ; Quie PG ; Nelson DL ; Good RA  
Chronic granulomatous disease in females. A deficiency of leukocyte Gluta-  
thione Peroxidase.  
N Engl J Med 1970;283(5):217-21
- 131 Hopkins J ; Tudhope GR  
Glutathione peroxidase in human red cells in health and disease.  
British Journal of Haematology 1973;25:563-75
- 132 Hubbard VS ; Barbero G ; Chase HP  
Selenium and cystic fibrosis.  
J Pediatr 1980 Mar;96(3 Pt 1):421-2
- 133 Hunter FE ; Scott A ; Hoffstein PE ; Guerra F ; Weinstein J ; Schneider A  
Schutz B ; Fink F ; Ford L ; Smith E  
Studies on the mechanism of ascorbate-induced swelling and lysis of isolated  
liver mitochondria.  
J Biol Chem 1964 Feb;239(2):604-13
- 134 Ip C  
Prophylaxis of mammary neoplasia by selenium supplementation in the initiation  
and promotion phases of chemical carcinogenesis.  
Cancer Research 1981 Nov;41:4386-90
- 135 Ip C ; Sinha DK  
Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary selenium deficiency in rats  
with a high polyunsaturated fat intake.  
Cancer Res 1981 Jan;41(1):31-4
- 136 Iwata H ; Masukawa T ; Nakaya S  
Effect of selenite on drug-induced methemoglobinemia in rats.  
Biochem Pharmacol 1979 Jul 15;28(14):2209-11
- 137 Iyengar GV ; Kollmer WE ; Bowen HJM  
The elemental composition of human tissues and body fluids. A compilation of  
values for adults.  
Verlag Chemie, Weinheim, 1978

- 138 Jacobs MM  
Effects of selenium on chemical carcinogens.  
Prev Med 1980 May;9(3):362-7
- 139 Jacobs MM ; Forst CF ; Beams FA  
Biochemical and clinical effects of selenium on Dimethylhydrazine induced colon cancer in rats.  
Cancer Research 1981 Nov;41:4458-65
- 140 Jacobs MM ; Shubik P ; Feldman R  
Influence of selenium on vascularization in the hamster cheek pouch.  
Cancer Lett 1980 Jun;9(4):353-7
- 141 Jacquess PA ; Smalley DL ; Layne JS  
Enhanced growth of Legionella Pneumophila in the presence of selenium.  
[letter].  
JAMA 1980 Jul 4;244(1):27
- 142 Jacquess PA ; Smalley DL ; Duckworth JK  
Enhanced growth of Mycobacterium Tuberculosis in the presence of selenium.  
American Journal of Clinical Pathology 1981 Feb;75(2):209-10
- 143 Jaffé ER  
Hereditary hemolytic disorder and enzymatic deficiencies of human erythrocyte.  
Blood 1970 Jan;35(1):116-34
- 144 Jakoby WB  
The Glutathione-S Transferases : a group of multifunctional detoxification proteins.  
In : Advances in enzymology, vol. 46. Meister A. ed.  
John Wiley & Sons New-York 1978
- 145 Janghorbani M ; Christensen MJ ; Nahajetian A ; Young VR  
Selenium metabolism in healthy adults : quantitative aspects using the stable isotope  $^{74}\text{SeO}_3^{2-}$ .  
The American Journal of Clinical Nutrition 1982 Apr;35(4):647-654
- 146 Jauregui-Adell J  
Selenium derivatives in proteins.  
In : Advances in proteins chemistry. Anfinsen CB, Anson ML, Edsall JT, Richards FM (Eds).  
Academic Press, New York, 1966:387-415
- 147 Jaussion H ; Parcade P ; Ben Osman R  
Métaux et métalloïdes à tropisme kératinien : de la géopathologie et de la toxicité à la thérapeutique des phanères.  
Gazette des Hôpitaux 1955;20X(29):876-82
- 148 Jensen GE ; Gissel-Nielsen G ; Clausen J  
Leucocyte Glutathione Peroxidase activity and selenium level in multiple sclerosis.  
J Neurol Sci 1980 Oct;48(1):61-7



- 149 Johnson RA ; Baker SS ; Fallon JT ; Maynard EP 3d ; Ruskin JN ; Wen Z ; Ge K ; Cohen HJ  
An accidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency.  
N Engl J Med 1981 May 14;304(20):1210-2
- 150 Kagan VE ; Shvedova AA ; Novikov KN ; Kozlov YuP  
Light induced free radical oxidation of membrane lipids in photoreceptors of frog retina.  
Biochim Biophys acta 1973;330(1):76-9
- 151 Kagan VY ; Azizova OA ; Arkhipenko YV ; Kwaan NK ; Kozlov YP ; Vladimirov YA  
Relationship between the structural and functional rearrangements of the membranes of the sarcoplasmic reticulum on peroxide oxidation of the lipids.  
Biophysics 1977;22(4):648-54
- 152 Karpatkin S ; Weiss HJ  
Deficiency of Glutathione Peroxidase associated with high levels of reduced glutathione in Glanzmann's thrombasthenia.  
N Engl J Med 1972;287(21):1062-6
- 153 Katz MC ; Stone WL ; Dratz EA  
Fluorescent pigment accumulation in retinal pigment epithelium of antioxidants deficient rats.  
Invest Ophthalmol Visual Sci 1978 Nov;17:1049-58
- 154 Kay RG ; Knight GS  
Blood selenium values in an adult Auckland population group.  
NZ Med J 1979 Jul 11;90(639):11-3
- 155 Keshan disease research group  
Observations on effects of sodium selenite in prevention of Keshan disease.  
Chin Med J [Engl] 1979 Jul;92(7):471-6
- 156 Keshan disease research group  
Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease.  
Chin Med J [Engl] 1979 Jul;92(7):477-82
- 157 Khandwala A ; Bernard J ; Gee L  
Linoleic acid hydroperoxide : impaired bacterial uptake by alveolar macrophages, a mechanism of oxidant lung injury.  
Science 1973 Dec 8;182:1364-5
- 158 King WW ; Michel L ; Wood WC ; Malt RA ; Baker SS ; Cohen HJ  
Reversal of selenium deficiency with oral selenium [letter].  
N Engl J Med 1981 May 21;304(21):1305
- 159 Kivits GAA ; Ganguli-Swarttouw MACR ; Christ EJ  
The composition of alkanes in exhaled air of rats as a result of lipid peroxidation in vivo. Effects of dietary fatty acids vitamin E and selenium.  
Biochim Biophys Acta 1981 Sep 24;665(3):559-70
- 160 Klebanoff SJ  
Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes.  
Annals of Internal Medicine 1980;93:480-9

- 161 Koeman JH ; Peeters WHM ; Kousdstaal-Hol CHM ; Tijoe PS ; De Goeij JJM  
Mercury-selenium correlation in marine mammals.  
Nature (London) 1973 Oct 19;245:385-6
- 162 Koller LD ; Isaacson-Kerkvliet N ; Exon JH ; Braumer JA ; Patton NM  
Synergism of methylmercury and selenium producing enhanced antibody  
formation in mice.  
Arch Environ Health 1979 Jul-Aug;34(4):248-52
- 163 Kramer P ; McClain CJ  
Depression of aminopyrine metabolism by influenza vaccination.  
Engl Med 1981 Nov 19;305(21):1262-4
- 164 Krasova EI ; Nastashenko TA ; Onishchenko NA ; Seifulla RD ; Kuvaev AE  
[Effect of alpha-tocopherol acetate and sodium selenite on the change in ATP  
content and the RNA synthesis rate in the ischemic myocardium]. En russe,  
traduction du titre par les auteurs.  
Farmakol Toksikol 1979 May-Jun;42(3):251-4
- 165 Kumar KS ; Dobbs CR ; Weiss JF ; Chirigos MA  
Levamisole inhibition of microsomal lipid peroxidation as related to its  
sulphydryl metabolite DL-2-Oxo-3-(2-Mercaptoethyl)-5-Phenylimadazolidine.  
J Immunopharmacol 1980;2(1):73-83
- 166 Lafond MG ; Calabrese EJ  
Is the selenium drinking water standard justified ?  
Med Hypotheses 1979 Aug;5(8):877-99
- 167 Lamand M  
Lésions biochimiques dans la myopathie du veau par carence en sélénium.  
CR Acad Sc Paris 12 Jan 1970;270:417-20
- 168 Lamand M  
Syndrome myopathie-dyspnée : influence de la prophylaxie par le sélénium  
sur la composition du plasma chez le veau.  
Ann Biol Anim Bioch Biophys 1965;5(2):309-15
- 169 Lamand M  
Diagnostic des carences en oligo-éléments chez l'animal.  
Ann Nutr Alim 1972;26:B379-B410
- 170 Lamand M  
Fatigue musculaire et myopathie chez les jeunes ruminants.  
Les Cahiers de Médecine Vétérinaire 1968 Mai-Juin;3:89-101
- 171 Lamand M ; Perigaud S  
Carences en oligo-éléments chez les ruminants en France. I Eléments d'enquête  
obtenus dans la pratique vétérinaire.  
Ann Rech Vétér 1973;4(4):513-34
- 172 Lamand M ; Perigaud S ; Bellanger J  
Enquête sur la fréquence et la répartition géographique des carences en  
oligo-éléments en France.  
Cah Med Vet 1973;42(4):155-75
- 173 Lands W ; Lee R ; Smith W  
Factors regulating the biosynthesis of various prostaglandins.  
Ann NY Acad Sci 1971 Apr 30;180:107-22

- 174 Lane HW ; Shirley RL ; Cerda JJ  
Glutathione Peroxidase activity in intestinal and liver tissues of rats fed various levels of selenium, sulfur and alpha-tocopherol.  
J Nutr 1979 Mar;109(3):444-52
- 175 Lane HW ; Dudrick S ; Warren DC  
Blood selenium levels and Glutathione Peroxidase activities in university and chronic intravenous hyperalimentation subjects.  
Proc Soc Exp Biol Med 1981 Jul;167(3):383-90
- 176 Lankin VZ  
[Lipid peroxides and atherosclerosis. Hypothesis: the role of cholesterol and free radical lipid peroxidation in alteration of the cell membrane properties in hypercholesterolemia and atherosclerosis]. En russe, traduction du titre par l'auteur.  
Kardiologia 1980 Aug;20(8):42-8
- 177 Lankin VZ ; Zakirova ; Akhmetova BK ; Kotelevtseva NV ; Tikhase AK ; Kasatkiva I  
[Lipid peroxides and atherosclerosis. Free radical peroxidation of polyene lipids in blood of patients with ischemic heart disease]. En russe, traduction du titre par l'auteur.  
Kardiologia 1980;20(7):96-9
- 178 Larsen NA ; Pakkenberg H ; Damsgaard E ; Heydorn K  
Topographical distribution of arsenic, manganese, and selenium in the normal human brain.  
J Neurol Sci 1979 Aug;42(3):407-16
- 179 Lawrence RA ; Burk RF  
Species and tissues distribution of non-selenium dependent Glutathione Peroxidase activity [abstract].  
Federation Proc 1977;36:1095
- 180 Leclercq JF ; Schwartz K ; Klotz C ; Leger J ; Sebag C ; Hati PY ; Swynchendaaw B  
Biochimie du myocarde prélevé à l'autopsie. Premier inventaire.  
Arch Mal Coeur Vaiss 1978;71(9):1014-22
- 181 Lee YH ; Layman DK ; Bell RR  
Glutathione Peroxidase activity in iron-deficient rats.  
J Nutr 1981 Jan;111(1):194-200
- 182 Levander OA  
Selected aspects of the comparative metabolism and biochemistry of selenium and sulfur in trace elements in human health and disease II. Prasad AS, Oberleas D, Eds.  
Academic Press, New York 1976:135-63
- 183 Levander OA ; Baumann CA  
The influence of arsenic on the biliary excretion of selenium [abstract].  
Fed Proc 1974;24(1):373
- 184 Levine RJ ; Olson RE  
Blood selenium in Thai children with protein calorie malnutrition.  
Proc Soc Exp Biol Med 1970;134:1030-4
- 185 Li Chong-Zhen  
Ying yon xi he wei seng su E zhi liao da gu jie bin sou bu X xie ying xia de dong tai gouan cha (en chinois). [L'utilisation de la vitamine E et du sélénium dans le traitement de la maladie de Kashin-Beck. Surveillance de l'évolution des radiographies des mains].  
Zhong Hua Jan She Xue Za Zhi 1980;14(1):6-9 et 2 (radiographies)

- 186 Little C ; O'Brien PJ  
An intracellular GSH Peroxidase with a lipid peroxide substrate.  
Biochem Biophys Res Comm 1968 Apr 19;31(2):145-50
- 187 Lloyd-Still JD ; Ganther HE  
Selenium and Glutathione Peroxidase levels in cystic fibrosis.  
Pediatrics 1980 May;65(5):1010-2
- 188 Loeper J ; Goy-Loeper J  
Etude de certains éléments de protection de la paroi artérielle contre  
l'athérosclérose; à propos du silicium.  
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 1981 Mar-Avr;165(4):485-91
- 189 Lombeck I ; Kasperek K ; Bachmann D ; Feinendegen LE ; Bremer HJ  
Selenium requirements in patients with inborn errors of amino acid metabolism  
and selenium deficiency.  
Eur J Pediatr 1980 Jun;134(1):65-8
- 190 Macdonald CM  
The effects of ethanol on hepatic lipid peroxidation and on the activities  
of Glutathione Reductase and Peroxidase.  
FEBS Lett 1973 Sep;35(2):227-30
- 191 Macdougall LG  
Red cell metabolism in iron deficiency anemia III. The relationship between  
Glutathione Peroxidase, Catalase, serum vitamin E and susceptibility of iron  
deficient red cells to oxidative hemolysis.  
J Pediatr 1972 May;80(5):775-82
- 192 Marcus AJ  
Pathway of oxygen utilization by stimulated platelets and leukocytes.  
Seminars in Hematology 1979 Jul;16(3):188-95
- 193 Marklund SL ; Santavuori P ; Westermack T  
Superoxide dismutase, Catalase and Glutathione Peroxidase in infantile, late  
infantile and juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis.  
Clin Chim Acta 1981 Oct 26;116(2):191-8
- 194 Marsh JA ; Dietert RR ; Combs GF Jr  
Influence of dietary selenium and vitamin E on the humoral immune response  
of the chick.  
Proc Soc Exp Biol Med 1981 Feb;166(2):228-36
- 195 Marshall MV ; Arnott MS ; Jacobs MM ; Griffin AC  
Selenium effects on the carcinogenicity and metabolism of 2-acetylaminofluo-  
rene.  
Cancer Lett 1979 Oct;7(6):331-8
- 196 Masukawa T ; Iwata H  
Protective effect of selenite on nitrite toxicity.  
Experientia 1979 Oct 15;35(10):1360-1
- 197 Matthes G ; Hackensellner MA ; Jentzsch KD ; Krause W ; Oehme P  
Protective Wirkung von Selenverbindungen bei der Gefrierkonservierung von  
roten Blutzellen.  
Folia Haematol (Leipzig) 1979;106(3):394-8
- 198 Matthes G ; Hackensellner MA ; Jentzsch KD ; Oehme P  
Further studies on the cryoprotection supporting efficiency of selenium  
compounds.  
Cryo Letters 1981 Aug;2:241-5

- 199 Matthes G ; Hackensellner HA ; Richter R ; Oehme P ; Jentzsch KD  
Contractility and membrane potential of cryopreserved auricle  
fragments from rat hearts after pretreatment with selenium.  
Acta Physiol Pharmacol Bulg 1980;6(2):60-4
- 200 Mathias FM ; Jackson AA  
Selenium deficiency in kwashiorkor.  
Lancet 1982 June 1;(8284):1312-3
- 201 McCay PB ; Gibson DD ; Fong KL ; Hornbrook KR  
Effect of Glutathione Peroxidase activity on lipid peroxidation in biological membranes.  
Biochim Biophys Acta 1976 June 22;431(3):459-68
- 202 McCónnell KP ; Cho CJ  
Active transport of selenomethionine and methionine in the intestine [abstract].  
Fed Proc 1974;24(1):2997
- 203 McConnell KP ; Cho GJ  
Transmucosal movement of selenium.  
American Journal of Physiology 1965;208:1191-5
- 204 McConnell KP ; Jager RM ; Bland KI ; Blotcky AJ  
The relationship of dietary selenium and breast cancer.  
J Surg Oncol 1980;15(1):67-70
- 205 McConnell KP ; Roth DM  
Respiratory excretion of selenium.  
Proc Soc Exp Biol Med 1966;123:919-21
- 206 McMurray CH ; Davidson WB  
In vitro metabolism of selenite in sheep blood : factors controlling the distribution of selenium and the labelling of plasma protein.  
Biochim Biophys Acta 1979 22 Mar;583(3):332-43
- 207 Mengel H ; Karlog O  
Studies on the interaction and distribution of selenite, mercuric, methoxyethyl mercuric and methyl mercuric chloride in rats. II. Analysis of the soluble proteins and the precipitates of liver and kidney homogenates.  
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)1980 Jan;46(1):25-31
- 208 Mills GC  
Peroxidases in the Encyclopaedia of Biochemistry, William RJ, Lansford EN Eds.  
Rheinhold New York 1967
- 209 Mills GC  
I Glutathione Peroxidase an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown.  
J Biol Chem 1957;229:189-97
- 210 Mills GC  
III The purification and properties of Glutathione Peroxidase of erythrocytes.  
J Biol Chem 1959;234(3):502-11
- 211 Mills GC ; Randall HP  
II The protection of hemoglobin from oxidative breakdown in the intact erythrocyte.  
J Biol Chem 1958;232:589-90
- 212 Milner JA ; Hsu CY  
Inhibitory effects of selenium on the growth of L1210 leukemic cells.  
Cancer Res 1981 May;41(5):1652-6

- 213 Moir DC ; Masters HG  
Hepatositis dietetica, nutritional myopathy, mulberry heart disease and associated hepatic selenium level in pigs.  
Aust Vet J 1979 Aug;55(8):360-4
- 214 Molokhia A ; Portnoy B ; Dyer A  
Neutron activation analysis of trace elements in skin. VIII. Selenium in normal skin.  
Br J Dermatol 1979 Nov;101(5):567-72
- 215 Money DFL  
Cot deaths and deficiency of vitamin E and selenium.  
Brit Med J 1971 Nov 27;4:559
- 216 Morrissey P ; O'Brien PJ  
Selenium-independent Glutathione Peroxidase activity in rabbit liver.  
Can J Biochem 1980 Oct;58(10):1012-7
- 217 Mukai FH ; Golstein BD  
Mutagenicity of malonyldialdehyde, a decomposition product of peroxidized polyunsaturated fatty acids.  
Science 1976;191:868-9
- 218 Muth OH ; Weswig PH ; Whanger PD ; Oedfield JE  
Effect of feeding selenium deficient ration to the subhuman primate (Saimiri Sciureus).  
Amer J Vet Res 1971 Oct;32(10):1603-5
- 219 Muus P ; Bonta IL ; Den Oudsten SA  
Plasma levels of malonyldialdehyde a product of cyclo-oxygenase - dependent and independent lipid peroxidation in rheumatoid arthritis : a correlation with disease activity.  
Prostaglandins Med 1979;2(1):63-5
- 220 Naganuma A ; Imura N  
Bis(methylmercuric) selenide as a reaction product from methylmercury and selenite in rabbit blood.  
Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1980 Jan;27(1):163-73
- 221 Necheles TF ; Boles TA ; Allen DM  
Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency and hemolytic disease of the newborn infant.  
J Pediat 1968 Mar;72:319-24
- 222 Nesheim MC ; Scott L  
Nutritional effects of selenium compounds in chicks and turkeys.  
Fed Proc 1961;20(1):674-8
- 223 Nikolaev SM ; Kudrin AN ; Kaktursky LV  
[Medico prophylactic influence of sodium selenite on the course of experimental myocardial infarction]. En russe, traduction du titre par les auteurs.  
Farmakol Toksikol 1976;39(5):571-4
- 224 Niyo Y ; Glock RD ; Ledet AE ; Ramsey FK ; Ewan RC  
Effects of intramuscular injections of selenium and vitamin E on peripheral blood and bone marrow of selenium-vitamin E deficient pigs.  
Am J Vet Res 1980 Apr;41(4):474-8
- 225 Noda M ; Takano T ; Sakurai H  
Mutagenic activity of selenium compounds.  
Mutat Res 1979 Feb;66(2):175-9

- 226 Norppa H ; Westermarck T ; Knuutila S  
Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. III. Aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese Hamster bone marrow.  
Hereditas 1980;93(1):101-5
- 227 Norppa H ; Westermarck T ; Laasonen M ; Knuutila L ; Knuutila S  
Chromosomal effects of sodium selenite in vivo. I. Aberrations and sister chromatid exchanges in human lymphocytes.  
Hereditas 1980;93(1):93-6
- 228 Norppa H ; Westermarck T ; Oksanen A ; Rimaila-Pärnänen E ; Knuutila S  
Chromosomal effects of sodium selenite in vivo II. Aberrations in mouse bone marrow and primary spermatocytes.  
Hereditas 1980;93(1):97-9
- 229 Oh SM ; Ganther HE ; Hoekstra WG  
Selenium as a component of Glutathione Peroxidase isolated from ovine erythrocytes.  
Biochemistry 1974 Apr;13(9):1825-9
- 230 Omaye ST ; Tappel AL  
Glutathione peroxidase, Glutathione Reductase and thiobarbituric acid reactive products in muscles of chickens and mice with genetic muscular dystrophy.  
Life Sci 1974;15:137-45
- 231 Palmer IS ; Fischer DD ; Halverson AW ; Olson OE  
Identification of a major selenium excretory product in rat urine.  
Biochimica et Biophysica Acta 1969;177:336-42
- 232 Plamer IS ; Gunsalus RP ; Halverson AW ; Olson OE  
Trimethylselenium ion as a general excretory product from selenium metabolism in the rat.  
Biochim Biophys Acta 1970;208:260-6
- 233 Peplowski MA ; Mahan DC ; Murray FA ; Moxon AL ; Cantor AH ; Ekstrom KE  
Effect of dietary and injectable vitamin E and selenium in weanling swine antigenically challenged with sheep red blood cells.  
J Anim Sci 1980 Aug;51(2):344-51
- 234 Perigaud S  
Liaisons carentielles entre sols, végétaux et animaux.  
Ann Nutr Alim 1971;25:B327-78
- 235 Perigaud S ; Bellanger J  
Conséquence de l'intensification fourragère sur la composition en oligoéléments des fourrages.  
VII<sup>e</sup> Congrès Mondial des Fertilisants, Vienne, Baden, 15-19 mai 1972.  
Druck und Verlag, Ed, Landwirtschaftlich, Chem Bund Vienne
- 236 Perigaud S ; Lamand M  
Carences en oligoéléments chez les ruminants en France. II éléments d'enquête obtenus dans les élevages.  
Ann Rech Veter 1973;4(4):553-63
- 237 Perona G ; Guidi GC ; Piga A ; Cellerino R ; Milani G ; Collatti P ; Moschini G ; Stievano BM  
Neonatal erythrocyte Glutathione Peroxidase deficiency as a consequence of selenium imbalance during pregnancy.  
Br J Haematol 1979 Aug;42(4):567-74

- 238 Peters TJ ; Wells G ; Oakley CM ; Brooksby AB ; Jenkins BS ; Webb-Peploe MM ; Coltart DJ  
Enzymic analysis of endomyocardial biopsy specimens from patients with cardiomyopathies.  
British Heart Journal 1977;39(12):1333-9
- 239 Pirie A  
Glutathione Peroxidase in lens and a source of hydrogen peroxide in aqueous humor.  
Biochem J 1965;96:244-53
- 240 Pirie A ; Rees JR ; Holinberg NJ  
Diquat cataract : formation of the free radical and its reaction with constituents of the eye.  
Exp Eye Res 1970;9:204-18
- 241 Polo M  
Le Devisement du Monde, le Livre des Merveilles. 1298 Venise.  
Edition 1980, F. Maspero, Paris
- 242 Pope AL ; Moir RJ ; Somers M ; Underwood EJ ; White CL  
The effect of sulphur on <sup>75</sup>Se absorption and retention in sheep.  
J Nutr 1979 Aug;109(8):1448-55
- 243 Portal RW  
Alcoholic heart disease.  
British Medical Journal 1981 Nov 7;283(6301):1202-3
- 244 Porter EK ; Karle JA ; Shrift A  
Uptake of selenium-75 by human lymphocytes in vitro.  
J Nutr 1979 Nov.109(11):1901-8
- 245 Prohaska JR ; Ganther HE  
Glutathione Peroxidase activity of Glutathione-S-Transferases purified from rat liver.  
Biochem Biophys Res Commun 1977 May 23;76(2):437-45
- 246 Prohaska JR ; Oh SH ; Hoekstra WG ; Ganther HE  
Glutathione Peroxidase inhibition by selenium and release of selenium.  
Biochem Biophys Res Comm 1977 Jan 10;74(1):64-71
- 247 Pryor WA  
Free radical reactions and their importance in biochemical systems.  
Fed Proc 1973 Aug;32(8):1862-9
- 248 Ray JH ; Altenburg LC  
Dependence of the sister-chromatid exchange-inducing abilities of inorganic selenium compounds on the valence state of selenium.  
Mutat Res 1980 Jul;78(3):261-6
- 249 Rea HM ; Thomson CD ; Campbell DR ; Robinson MF  
Relation between erythrocyte selenium concentrations and Glutathione Peroxidase (EC 1.11.1.9) activities of New Zealand residents and visitors to New Zealand.  
Br J Nutr 1979 Sep;42(2):201-8
- 250 Recknagel RO ; Ghoshal AK  
Lipoperoxidation as a vector in carbon tetrachloride hepatotoxicity.  
Lab Invest 1966;15(1):132-48



- 251 Revis NW ; Horton CY ; Curtis S  
Metabolism of selenium in skeletal muscle and liver of mice with genetic muscular dystrophy.  
Proc Soc Exp Biol Med 1979 Feb;160(2):139-43
- 252 Rhead WJ ; Schrauzer GN ; Saltzstein SL ; Cary EE  
Vitamin E, selenium and the sudden infant death syndrome.  
J Pediat 1972 Aug;81(2):415-6
- 253 Rico AG ; Benard P ; Braun JP  
Contribution à l'étude métabolique de l'ion sélénite marqué au  $^{75}\text{Se}$  chez différentes espèces animales.  
In : Nuclear techniques in animal production and health, Proceedings series 207-18, International atomic energy agency, Vienna 1976
- 254 Roberts WC ; Ferrans VJ  
Pathologic anatomy of the cardiomyopathies : idiopathic dilated and hypertrophic types, infiltrative types and endomyocardial disease with and without eosinophilia.  
Hum Pathol 1975;6:287-342
- 255 Robinson MF ; Campbell DR ; Stewart RDH ; Rea HM ; Thompson CD ; Snow PG ; Squires IHW  
Effect of daily supplements of selenium on patients with muscular complaints in Otago and Canterbury.  
The New Zealand Medical Journal 1981 May 13;93(683):289-91
- 256 Robinson MF ; Godfrey PJ ; Thomson CD ; Rea HM ; Van Rij AM  
Blood selenium and Glutathione Peroxidase activity in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand.  
Am J Clin Nutr 1979 Jul;32(7):1477-85
- 257 Rodvien R ; Gillum A ; Weintraub  
Decreased Glutathione Peroxidase activity secondary to severe iron deficiency: A possible mechanism responsible for the shortened life span of the iron-deficient red cell.  
Blood 1974 Feb;43(2):281-9
- 258 Rogovina Ni ; Kkokhlov AP  
[Metabolism of lipid peroxidation in multiple sclerosis patients]. En russe, traduction du titre par l'auteur.  
Zh Nevropatol Psikhiatr 1980;80(5):696-700
- 259 Rosen H ; Klebanoff SJ  
Formation of singlet oxygen by the myeloperoxidase mediated antimicrobial system.  
J Biol Chem 1977 Jul 25;252(14):4803-10
- 260 Rosenberg RN  
Biochemical genetics of neurologic disease.  
New Engl Med 1981 Nov 12;305(20):1181-93
- 261 Rosenfeld I ; Beath OA  
Selenium geobotany, biochemistry, toxicity, and nutrition.  
Academic Press New York London 1964
- 262 Rotruck JT ; Pope AL ; Gauthier HE ; Hafeman DG ; Swanson AB ; Hoekstra WG  
Selenium : biochemical role as a component of Glutathione Peroxidase.  
Science 1973 Feb 9;179(4073):588-90  
Aussi paru dans  
Nutr Rev 1980 Aug;38(8):280-3

- 263 Roubal WT ; Tappel AL  
Polymerization of proteins induced by free-radical lipid peroxidation.  
Archives of Biochemistry and Biophysics 1966;113:150-5
- 264 Russell GR ; Nader CJ ; Patrick EJ  
Induction of DNA repair by some selenium compounds.  
Cancer Lett 1980;10:75-81
- 349 Sartiano GP ; Lynch WE ; Hopkins CB ; Darby TD  
Erythrocyte and plasma selenium measurements in congestive cardiomyopathy.  
N Engl J Med 1982 Aug 26;307(9):558
- 265 Sato Y ; Hotta N ; Sakamoto N ; Matswaka S ; Ohishi N ; Yagi K  
Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients.  
Biochem Med 1979 Feb;21(1):104-7
- 266 Schillaci M ; Martin SE ; Milner JA  
The effects of dietary selenium on the biotransformation of 7,12-dimethylbenz  
[a] anthracene.  
Mutation Research Mar 1982;101(1):31-7
- 267 Schmelck C  
Biochimie des hormones.  
Encycl Med Chir Paris Fasc 10001 B10 12 1978
- 268 Scholz RW ; Cook LD ; Todhunter DA  
Distribution of selenium-dependent and non-selenium dependent Glutathione  
peroxidase activity in tissue of young cattle.  
American Journal of Veterinary Research 1981 Oct;42(10):1724-9
- 269 Schroeder HA ; Frost DV ; Balassa JJ  
Essential trace metals in man : selenium.  
J Chron Dis 1970;23:227-43
- 270 Schwartz K  
Selenium and kwashiokor.  
Lancet 1965;1:1335-6
- 271 Schwartz K  
Development and experimental status of experimental work on factor 3-selenium.  
Fed Proc 1961;20:666-73
- 272 Schwartz K  
Role of vitamin E, selenium and related factors in experimental nutritional  
liver disease.  
Fed Proc 1965;24(1):58-67
- 273 Segerson EC ; Johnson BH  
Selenium and reproductive function in yearling angus bulls.  
J Anim Sci 1980 Aug;51(2):395-9
- 274 Sehgal PK ; Bronson RT ; Brady PS ; McIntyre KW ; Elliott MW  
Therapeutic efficacy of vitamin E and selenium in treating hemolytic anemia  
of owl monkeys (*Aotus trivirgatus*).  
Lab Anim Sci 1980 Feb;30(1):92-8
- 275 Seifulla RD ; Onishchenko NA ; Artamonov SD ; Timofeev AB ; Chubarova AV  
[Stabilizing effect of the antioxidants alpha-tocopherol and sodium selenite  
following phospholipase damage to mitochondrial membranes in a model of  
anoxia]. En russe, traduction du titre par les auteurs.  
Farmakol Toksikol 1979 Mar-Apr;42(2):157-63

- 276 Serfass RE ; Ganther HE  
Defective microbicidal activity in Glutathione Peroxidase-deficient neutrophils of selenium deficient rats.  
Nature (London) 1975 June 9;255(5510):640-1
- 277 Serfass RE ; Hindsill RD ; Ganther HE  
Protective effect of dietary selenium on salmonelle infection : Relation to Glutathione Peroxidase and superoxide dismutase activities of phagocytes.  
Fed Proc 1974;33(3):694
- 278 Shamberger RJ  
Increase of peroxidation in carcinogenesis.  
J Natl Cancer Inst 1972;48:1491-7
- 279 Shamberger RJ  
Selenium in drinking water and cardiovascular disease.  
J Environ Pathol Toxicol 1980 Sep;4(2-3):305-8
- 280 Shamberger RJ ; Rukovena E ; Longfield AK ; Tytko SA ; Deodhar S ; Willis CE  
Antioxidants and cancer. I Selenium in the blood of normals and cancer patients.  
J Natl Cancer Inst 1973 Apr;50(4):863-70
- 281 Shamberger RA ; Tytko SA ; Willis CE  
Antioxidants and cancer. Part VI. Selenium and age-adjusted human cancer mortality.  
Arch Environ Health 1976 Sept-Oct;31(5):231-5
- 282 Shamberger KT ; Willis CE  
Epidemiological studies on selenium and heart disease [abstract].  
Fed Proc 1976;35:578
- 283 Sheffy BE ; Schultz RD  
Influence of vitamin E and selenium on immune response mechanisms.  
Fed Proc 1979 Jun;38(7):2139-43
- 284 Shinizky M ; Henkart P  
Fluidity of cell membranes - Current concepts and trends.  
International Review of Cytology 1979;60:121-47
- 285 Shires TK  
Inhibition of lipoperoxidation of amino acid incorporation by rough microsomal membranes in vitro and its partial reversibility.  
Arch Biochem Biophys 1975;171:695-707
- 286 Shreve MR ; Morrissey PG ; O'Brien PJ  
Lipid and steroid hydroperoxides as substrates for the non-selenium-dependent Glutathione Peroxidase.  
Biochem J 1979 1 Feb;177(2):761-3
- 287 Shrift A  
A selenium cycle in nature ?  
Nature (London) 1964 Mar 28;201(4926):1304-5
- 288 Shvetsov IM ; Kudrin AN ; Rodina LG ; Krutik IG ; Chulkova IP  
[Effect of sodium selenite and alpha-tocopherol on the microcirculation in massive blood loss in dogs]. En russe, traduction du titre par les auteurs.  
Farmakol Toksikol 1980 Mar-Apr;43(2):177-80
- 289 Sinex FM  
Biochemistry of aging. The mechanism of aging presents a challenge to modern biochemistry and biology.  
Science 1961;134:1402-5

- 290 Slater TF  
State of the art : Free radical scavengers.  
In : International workshop on (+)-cyanidanol-3 in diseases of the liver.  
Ed Conn HO.  
The Royal Society of Medicine, Academic Press, Grune & Stratton, London 1981 P11-5
- 291 Slater TF ; Eakins MN  
Interactions of (+)-Cyanidanol-3 with free radical generating systems.  
In : New trends in the therapy of liver diseases. Bertelli A. Ed.  
Karger, Basel 1975, P84-9
- 292 Smith JL ; Goos SM  
Selenium nutriture in total parenteral nutrition : intake levels.  
JPEN 1980 Jan-Feb;4(1):23-6
- 293 Smith JB ; Ingerman CM ; Silver MJ  
Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by  
human platelets.  
J Lab Clin Med 1976 Jul;88(1):167-72
- 294 Smith WL ; Lands WE  
Oxygenation of polyunsaturated fatty acids during prostaglandin biosynthesis  
by sheep vesicular gland.  
Biochemistry 1972 Aug 15;11(17):3276-85
- 295 Smith PJ ; Tappel AL ; Chow CK  
Glutathione Peroxidase activity as a function of dietary selenamethionine.  
Nature (London) 1974 Feb 8;247:392-3
- 296 Spallholz JE ; Martin JL ; Gerlach ML ; Heinerling RM  
Immunologic response of mice fed diets supplemented with sodium selenite.  
Proc Soc Exp Biol Med 1973 July;143(3):685-9
- 297 Spallholtz JE ; Martin JL ; Gerlack ML ; Heinzerling RM  
Injectable selenium effect on the primary immune response of mice.  
Proc Soc Exp Biol Med 1975 Jan;148(1):37-40
- 300 Splittgerber AG ; Tappel AL  
Steady state and pre-steady state kinetic properties of rat liver selenium-  
Glutathione Peroxidase.  
J Biol Chem 1979 Oct 10;254(19):9807-13
- 301 Spooner RJ ; Campbell RA ; Rumley AG ; Stromberg P  
Glutathione Peroxidase in human selenium deficiency.  
Proc Nutr Soc 1980 May;39(2):37A
- 302 Stadtman TC  
Some selenium-dependent biochemical processes.  
Adv Enzymol 1979;48:1-28
- 303 Stadtman TC  
Selenium biochemistry.  
Science 1974 Mar 8;185:915-22
- 304 Stadtman TC  
Selenium-dependent enzymes.  
Annu Rev Biochem 1980;49:93-110
- 305 Steinberg Mh ; Brauer MJ ; Necheles TF  
Acute hemolytic anemia associated with Glutathione Peroxidase deficiency.  
Arch Int Med 1970;125(2):302-3

- 306 Steinberg MH ; Necheles TF  
Erythrocyte Glutathione Peroxidase deficiency.  
Amer J Med 1971 Apr;50:542-6
- 307 Stone WL ; Katz ML ; Lurie M ; Marmor MF ; Dratz EA  
Effects of dietary vitamin E and selenium on light damage to the rat retina.  
Photochem Photobiol 1979 Apr;29(4):725-30
- 308 Stossel TS ; Mason RJ ; Smith AL  
Lipid peroxidation by human blood phagocytes.  
J Clin Invest 1974 Sept;54(3):638-45
- 309 Strom S ; Johnson RL ; Uyeki EM  
Mercury toxicity to hemopoietic and tumor colony-forming cells and its reversal by selenium in vitro.  
Toxicol Appl Pharmacol 1979 Jul;49(3):431-6
- 310 Su LC ; Csallany AS  
Relationship of age, vitamin E, DPPD and selenium to Glutathione Peroxidase activity and lipofuscin pigment concentration in mice [abstract].  
Federation Proc 1977;36:1094
- 311 Sunde RA ; Gutzke GE ; Hoekstra WG  
Effect of dietary methionine on the biopotency of selenite and selenomethionine in the rat.  
J Nutr 1981 Jan;111(1):76-88
- 312 Sunde RA ; Hoekstra WG  
Incorporation of selenium into liver Glutathione Peroxidase in the Se-adequate and Se-deficient rat.  
Proc Soc Exp Biol Med 1980 Nov;165(2):291-7
- 313 Sunde RA ; Hoekstra WG  
Structure, synthesis and function of Glutathione Peroxidase.  
Nutr Rev 1980;38(8):265-73
- 314 Sunde RA ; Hoekstra WG  
Incorporation of selenium from selenite and selenocystine into Glutathione Peroxidase in the isolated perfused rat liver.  
Biochem Biophys Res Comm 1980 Apr 29;93(4):1181-8
- 315 Swanson AA ; Truesdale AW  
Elemental analysis in normal and cataractous human tissue lens.  
Biochem Biophys Res Comm 1971;45(6):1488-96
- 316 Sweeny PR ; Brown RG  
Ultrastructural studies of the myotendonous junction of selenium-deficient ducklings.  
Am J Pathol 1980 Aug;100(2):481-96
- 317 Symonds HW ; Sansom BF ; Mather DL ; Vagg MJ  
Selenium metabolism in the dairy cow: the influence of the liver and the effect of the form of Se salt.  
Br J Nutr 1981 Jan;45(1):117-25
- 318 Tappel AL  
Lipid peroxidation damage to cell components.  
Fed Proc 1973 Aug;32(8):1870-4

- 319 Tappel AL  
Free radical lipid peroxidation damage and its inhibition by vitamin E and selenium.  
Fed Proc 1965 Jan-Feb;24(1):73-8
- 320 Tappel AL ; Dillard CJ  
In vivo lipid peroxidation : measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E.  
Fed Proc 1981 Feb;40(2):174-8
- 321 Thompson HJ ; Becci PJ  
Selenium inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in the rat.  
JNCI 1980 Dec;65(6):1299-301
- 322 Thompson HJ ; Becci PJ  
Effect of graded dietary levels of selenium on tracheal carcinomas induced by 1-methyl-1-nitrosourea.  
Cancer Lett 1979 Aug;7(4):215-9
- 323 Thompson JN ; Erdody P ; Smith DC  
Selenium content of food consumed by Canadians.  
J Nutr 1975;105:274-77
- 324 Thompson KG ; Fraser AJ ; Harrop BM ; Kirk JA  
Glutathione Peroxidase activity in bovine serum and erythrocytes in relation to selenium concentrations of blood, serum and liver.  
Res Vet Sci 1980 May;28(3):321-4
- 325 Thompson HJ ; Meeker LD ; Becci PJ  
Effect of combined selenium and retinyl acetate treatment on mammary carcinogenesis.  
Cancer Res 1981 Apr;41(4):1413-6
- 326 Thomson CD ; Robinson MF  
Selenium in human health and disease with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand.  
Am J Clin Nutr 1980 Feb;33(2):303-23
- 327 Ullrey DE  
Regulation of essential nutrient additions to animal diets. Selenium - a model case.  
J Anim Sci 1980 Sep;51(3):645-51
- 328 Ullrey DE ; Shelle JE ; Brady PS  
Rapid response of the equine erythrocyte Glutathione Peroxidase system to exercise [abstract].  
Federation Proc 1977;36:1095
- 329 Valentine JL ; Kang HK ; Dang PM ; Schluchter M  
Selenium concentrations and Glutathione Peroxidase activities in a population exposed to selenium via drinking water.  
J Toxicol Environ Health 1980 Jul;6(4):731-6
- 330 van Rij AM ; McKenzie JM ; Robinson MF ; Thomson CD  
Selenium and total parenteral nutrition.  
JPEN 1979 Jul-Aug;3(4):235-9

- 331 Van Rij AM ; McKenzie JM ; Thomson CD ; Robinson MF  
Selenium supplementation in total parenteral nutrition.  
JPEN 1981;5(2):120-4
- 332 van Rij AM ; Thomson CD ; McKenzie JM ; Robinson MF  
Selenium deficiency in total parenteral nutrition.  
Am J Clin Nutr 1979 Oct;32(10):2076-85
- 333 Van Vleet JF ; Ferrans VJ  
Evaluation of vitamin E and selenium protection against chronic adriamycin toxicity in rabbits.  
Cancer Treat Rep 1980 Feb-Mar;64(2-3):315-7
- 334 Van Vleet JF ; Ferrans VJ ; Ruth GR  
Ultrastructural alterations in nutritional cardiomyopathy of selenium vitamin E deficient swine.  
I Fiber Lesions Lab Invest 1977;37:188-200  
II Vascular Lesions Lab Invest 1977;37:201-11
- 335 Van Vleet JF ; Ferrans VJ ; Weirich WE  
Cardiac disease induced by chronic adriamycin administration in dogs and an evaluation of vitamin E and selenium as cardioprotectants.  
Am J Pathol 1980 Apr;99(1):13-42
- 336 Wang YX ; Böcher K ; Reuter H ; Kiem J ; Kaspereck K ; Iyengar GV ; Loogen F ; Gross R ; Feinendgen LE  
Selenium and myocardial infarction : Glutathione Peroxidase in platelets.  
Klin Wochenschr 1981;59:817-8
- 348 Ward K ; Anderson J ; Arthur JR ; Aggett PJ  
Selenium status in paediatric health and disease states [abstract].  
Proceedings of the Nutrition Society 1982 Jan;41(1):A20
- 337 Westermack T ; Raunu P ; Kirjarinta M ; Lappalainen L  
Selenium content of whole blood and serum in adults and children of different ages from different parts of Finland.  
Acta Pharmacol Toxicol 1977;40:465-75
- 350 Whitehead RG  
Protein-energy malnutrition : a personal perspective.  
In : Recent advances in clinical nutrition : I. Howard A, McLean Baird I, Eds.  
John Libbey, London 1981:59-66
- 338 Whiting RF ; Wei L ; Stich HF  
Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and selenium compounds in the presence of glutathione.  
Mutat Res 1980 Jun;78(2):159-69
- 339 Wikström J ; Westermack T ; Palo J  
Selenium, vitamin E and copper in multiple sclerosis.  
Acta Neurol Scandinav 1976;54:287-90
- 340 Willmore LJ ; Rubin JJ  
Antiperoxidant pretreatment and iron-induced epileptiform discharges in the rat : EEG and histopathologic studies.  
Neurology (NY) 1981 Jan;31(1):63-9
- 341 Winter PM ; Smith G  
The toxicity of oxygen.  
Anesthesiology 1972 Aug;37(2):210-42

- 342 Wood JD ; Watson WJ  
Lipid peroxidation (thiobarbituric acid reacting material) and enzyme inhibition in rat brain exposed to oxygen at high pressure.  
Can J Physiol Pharmacol 1967;45:752-5
- 343 Wortzman MS ; Besbris HJ ; Cohen AM  
Effect of dietary selenium on the interaction between 2-acetylaminofluorene and rat liver DNA in vivo.  
Cancer Res 1980 Aug;40(8 Pt 1):2670-6
- 344 Wu AS ; Oldfield JE ; Shull LR ; Cheeke PR  
Specific effect of selenium deficiency on rat sperm.  
Biol Reprod 1979 May;20(4):793-8
- 345 Yasumoto K ; Iwami K ; Yoshida M  
Vitamin B6 dependence of selenomethionine and selenite utilization for Glutathione Peroxidase in the rat.  
J Nutr 1979 May;109(5):760-6
- 346 Youg VR  
Selenium : a case for its essentiality in man [editorial].  
N Engl J Med 1981 May 14;304(20):1228-30
- 347 Zara M  
La thyroïde : connaissances, acquisitions, perspectives.  
L'Expansion, éditeur, Paris. Tome I 1969.
- ADDENDA
- 348 Ward K ; Anderson J ; Arthur JR ; Aggett PJ  
Selenium status in paediatric health an disease states [abstract].  
Proceedings of the Nutrition Society 1982 Jan;41(1):A20
- 349 Sartiano GP ; Lynch WE ; Hopkins CB ; Darby TD  
Erythrocyte and plasma selenium measurements in congestive cardiomyopathy [letter].  
N Engl J Med 1982 Aug 26;307(9):558
- 350 Whitehead RG  
Protein-energy malnutrition : a personal perspective.  
In : Recent advances in clinical nutrition : I. Howard A, McLean Baird I, Eds.  
John Libbey, London 1981:59-66
- 351 Picot A  
Qu'est-ce qui tue dans l'huile espagnole ?  
La Recherche 1982 Avr;13(132):524-7
- 352 Maclouf J  
Thromboxanes, prostacyclines et leukotriènes : métabolites d'oxydation de l'acide arachidonique dans les cellules sanguines et vasculaires.  
In : Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux, Laboratoire de physiologie animale, Université scientifique et médicale de Grenoble;1982:29-37.



## ANNEXE

Igengar, Kollmer, Bowen (137) ont publié une compilation qui doit faire référence en raison de la réputation de ses auteurs.

### COMMENTAIRES

X 10 <sup>-6</sup>	n	meth
masse en Si	nombre d'échantillons	méthodes
a	cendre	
b	sec	
F	frais	
$\overline{\overline{X}}$	moyenne pondérée	
AES	spectrométrie d'absorption (arc)	
GLC	chromatographie en phase gazeuse et liquide	
MISC	méthodes diverses	
NAA	activation neutronique	
MS	spectrométrie de masse	
SAS	spectrométrie d'absorption en solution	
SFS	spectrométrie de fluorescence en solution	
XRF	spectrométrie de fluorescence	
VOL	volumétrie	

<p><b>DENTS (dentine)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\times 10^{-6}</math></th> <th>n</th> <th>Meth</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12.8</td> <td>?</td> <td>Misc</td> </tr> </tbody> </table>	$\times 10^{-6}$	n	Meth	12.8	?	Misc	<p><b>REIN</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\times 10^{-6}</math></th> <th>n</th> <th>Meth</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.15</td><td>3</td><td>Misc f</td></tr> <tr><td>0.1</td><td>8</td><td>MS f</td></tr> <tr><td>2.05</td><td>24</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.63</td><td>2</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.58</td><td>7</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>1.17</td><td>5</td><td>SFS f</td></tr> <tr><td>3.5</td><td>2</td><td>XRF d</td></tr> <tr><td>0.15</td><td>8</td><td>XRF f</td></tr> </tbody> </table>	$\times 10^{-6}$	n	Meth	0.15	3	Misc f	0.1	8	MS f	2.05	24	NAA d	0.63	2	NAA f	0.58	7	NAA f	1.17	5	SFS f	3.5	2	XRF d	0.15	8	XRF f	<p><b>FOIE</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\times 10^{-6}</math></th> <th>n</th> <th>Meth</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.30</td><td>11</td><td>MS f</td></tr> <tr><td>0.68</td><td>5</td><td>SFS f</td></tr> <tr><td>1.80</td><td>3</td><td>XRF d</td></tr> <tr><td>0.097</td><td>3</td><td>Misc f</td></tr> <tr><td><math>\bar{x}</math> 1.92</td><td>58</td><td>d</td></tr> <tr><td>1.73-2.40</td><td></td><td>d</td></tr> <tr><td><math>\bar{x}</math> 0.39</td><td>38</td><td>f</td></tr> <tr><td>0.097-0.68</td><td></td><td>f</td></tr> </tbody> </table>	$\times 10^{-6}$	n	Meth	0.30	11	MS f	0.68	5	SFS f	1.80	3	XRF d	0.097	3	Misc f	$\bar{x}$ 1.92	58	d	1.73-2.40		d	$\bar{x}$ 0.39	38	f	0.097-0.68		f
$\times 10^{-6}$	n	Meth																																																												
12.8	?	Misc																																																												
$\times 10^{-6}$	n	Meth																																																												
0.15	3	Misc f																																																												
0.1	8	MS f																																																												
2.05	24	NAA d																																																												
0.63	2	NAA f																																																												
0.58	7	NAA f																																																												
1.17	5	SFS f																																																												
3.5	2	XRF d																																																												
0.15	8	XRF f																																																												
$\times 10^{-6}$	n	Meth																																																												
0.30	11	MS f																																																												
0.68	5	SFS f																																																												
1.80	3	XRF d																																																												
0.097	3	Misc f																																																												
$\bar{x}$ 1.92	58	d																																																												
1.73-2.40		d																																																												
$\bar{x}$ 0.39	38	f																																																												
0.097-0.68		f																																																												
<p><b>CHEVEUX</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.64</td><td>2</td><td>MS</td></tr> <tr><td>1.75</td><td>718</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>1.85</td><td>121</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>0.75</td><td>66</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>6.4</td><td>33</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>2.53</td><td>20</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>1.09</td><td>23</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>2.2</td><td>14</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>4.8</td><td>9</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>1.95</td><td>26</td><td>NAA</td></tr> <tr><td><math>\bar{x}</math> 1.88</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>0.64-2.53</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	0.64	2	MS	1.75	718	NAA	1.85	121	NAA	0.75	66	NAA	6.4	33	NAA	2.53	20	NAA	1.09	23	NAA	2.2	14	NAA	4.8	9	NAA	1.95	26	NAA	$\bar{x}$ 1.88			0.64-2.53			<p><b>PLACENTA</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>1.70</td><td>822</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.47</td><td>7</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>1.24(1)</td><td>?</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>1.84(2)</td><td>?</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.373</td><td>16</td><td>NAA f</td></tr> </tbody> </table>	1.70	822	NAA d	0.47	7	NAA d	1.24(1)	?	NAA d	1.84(2)	?	NAA d	0.373	16	NAA f	<p><b>TRACTUS DIGESTIF INTESTIN GRELE</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.22</td><td>2</td><td>SAS f</td></tr> <tr><td>1.50</td><td>3</td><td>XRF d</td></tr> </tbody> </table>	0.22	2	SAS f	1.50	3	XRF d			
0.64	2	MS																																																												
1.75	718	NAA																																																												
1.85	121	NAA																																																												
0.75	66	NAA																																																												
6.4	33	NAA																																																												
2.53	20	NAA																																																												
1.09	23	NAA																																																												
2.2	14	NAA																																																												
4.8	9	NAA																																																												
1.95	26	NAA																																																												
$\bar{x}$ 1.88																																																														
0.64-2.53																																																														
1.70	822	NAA d																																																												
0.47	7	NAA d																																																												
1.24(1)	?	NAA d																																																												
1.84(2)	?	NAA d																																																												
0.373	16	NAA f																																																												
0.22	2	SAS f																																																												
1.50	3	XRF d																																																												
<p><b>UTERUS</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>1.3</td><td>1</td><td>XRF d</td></tr> </tbody> </table>	1.3	1	XRF d	<p><b>ONGLES</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>8</td><td>9</td><td>MS</td></tr> <tr><td>1.14</td><td>?</td><td>NAA</td></tr> </tbody> </table>	8	9	MS	1.14	?	NAA	<p><b>OS</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>1</td><td>?</td><td>NAA</td></tr> <tr><td>8.95</td><td>?</td><td>SFS</td></tr> </tbody> </table>	1	?	NAA	8.95	?	SFS																																													
1.3	1	XRF d																																																												
8	9	MS																																																												
1.14	?	NAA																																																												
1	?	NAA																																																												
8.95	?	SFS																																																												
<p><b>DENTS (email)</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.27</td><td>28</td><td>MS</td></tr> <tr><td>0.872</td><td>6</td><td>NAA</td></tr> </tbody> </table>	0.27	28	MS	0.872	6	NAA	<p><b>POUMON</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.087</td><td>3</td><td>Misc f</td></tr> <tr><td>0.10</td><td>11</td><td>MS f</td></tr> <tr><td>0.84</td><td>34</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>1.10</td><td>1</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.18</td><td>7</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.21</td><td>2</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.234</td><td>2</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.16</td><td>4</td><td>SFS</td></tr> <tr><td><math>\bar{x}</math> 0.15</td><td>18</td><td>f</td></tr> <tr><td>0.087-0.23</td><td></td><td>f</td></tr> </tbody> </table>	0.087	3	Misc f	0.10	11	MS f	0.84	34	NAA d	1.10	1	NAA d	0.18	7	NAA f	0.21	2	NAA f	0.234	2	NAA f	0.16	4	SFS	$\bar{x}$ 0.15	18	f	0.087-0.23		f	<p><b>AORTE</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.74</td><td>12</td><td>NAA d</td></tr> </tbody> </table>	0.74	12	NAA d																					
0.27	28	MS																																																												
0.872	6	NAA																																																												
0.087	3	Misc f																																																												
0.10	11	MS f																																																												
0.84	34	NAA d																																																												
1.10	1	NAA d																																																												
0.18	7	NAA f																																																												
0.21	2	NAA f																																																												
0.234	2	NAA f																																																												
0.16	4	SFS																																																												
$\bar{x}$ 0.15	18	f																																																												
0.087-0.23		f																																																												
0.74	12	NAA d																																																												
<p><b>PANCREAS</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.05</td><td>3</td><td>Misc f</td></tr> <tr><td>0.63</td><td>12</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.22</td><td>7</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.13</td><td>2</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.28</td><td>2</td><td>SFS f</td></tr> <tr><td>1.60</td><td>3</td><td>XRF d</td></tr> </tbody> </table>	0.05	3	Misc f	0.63	12	NAA d	0.22	7	NAA f	0.13	2	NAA f	0.28	2	SFS f	1.60	3	XRF d	<p><b>CERVEAU</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.30</td><td>1</td><td>MS d</td></tr> <tr><td>0.09</td><td>10</td><td>MS f</td></tr> <tr><td>0.85</td><td>8</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.55</td><td>9</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.82</td><td>4</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.85</td><td>4</td><td>NAA d</td></tr> <tr><td>0.27</td><td>2</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>1.64</td><td>1</td><td>NAA f</td></tr> </tbody> </table>	0.30	1	MS d	0.09	10	MS f	0.85	8	NAA d	0.55	9	NAA d	0.82	4	NAA d	0.85	4	NAA d	0.27	2	NAA f	1.64	1	NAA f	<p><b>TESTICULES</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>0.09</td><td>6</td><td>MS f</td></tr> <tr><td>0.47</td><td>2</td><td>NAA f</td></tr> <tr><td>0.37</td><td>2</td><td>SFS f</td></tr> <tr><td>1.80</td><td>2</td><td>XRF d</td></tr> </tbody> </table>	0.09	6	MS f	0.47	2	NAA f	0.37	2	SFS f	1.80	2	XRF d						
0.05	3	Misc f																																																												
0.63	12	NAA d																																																												
0.22	7	NAA f																																																												
0.13	2	NAA f																																																												
0.28	2	SFS f																																																												
1.60	3	XRF d																																																												
0.30	1	MS d																																																												
0.09	10	MS f																																																												
0.85	8	NAA d																																																												
0.55	9	NAA d																																																												
0.82	4	NAA d																																																												
0.85	4	NAA d																																																												
0.27	2	NAA f																																																												
1.64	1	NAA f																																																												
0.09	6	MS f																																																												
0.47	2	NAA f																																																												
0.37	2	SFS f																																																												
1.80	2	XRF d																																																												

THYROÏDE			MUSCLE SQUELETTIQUE			SURRENALE		
$\times 10^{-6}$	n	Meth	$\times 10^{-6}$	n	Meth	$\times 10^{-6}$	n	Meth
1.24	2	NAA f	0.091	3	Misc f	0.36	2	NAA f
0.44	5	NAA f	0.11	6	MS f			
3.2	3	XRF d	0.17	6	NAA f			
			0.40	12	NAA f			
			0.26	4	SFS f			
			1.18	3	XRF d			
PEAU			RATE			TRACHEE		
1.20 (2)	5	NAA d	0.24	7	NAA f	0.24	2	AES a
0.27 (1)	10	NAA f	0.27	2	NAA f			
0.061(1)	3	Misc f	0.30	3	SFS f			
			0.042	3	Misc f			
OVAIRES			COEUR			ESTOMAC		
0.20	5	MS f	0.93	32	NAA d	789		
<1	3	XRF d	1.14	10	NAA d	535		
			0.18	11	NAA d	984		
			0.22	2	NAA f	205		
			0.28	4	SFS f	807		
			0.07	3	Misc f	226	0.17	2 NAA f

URINE			URINE DE 24 h		
µg/l	n	Meth	µg	n	Meth
4.80	64	AES	30	16	NAA
25.00	70	SAS	31	2	NAA
30	?	SFS	187	1	NAA
46	13	VOL	40(1)	?	?
			20.4	70	SAS
4.80-46			20.4-187		

GLOBULES ROUGES			PLASMA		
mg/l	n	Meth	mg/l	n	Meth
0.238	254	NAA	0.32	2	GLC
0.071	34	NAA	< 0.03	1	MS
0.34	1	SFS	0.59	33	NAA
			0.34	2	NAA
			< 0.03-0.59		

SANG TOTAL			SERUM		
mg/l	n	Meth	mg/l	n	Meth
0.057	98	MS	0.327	3	GLC
0.32	8	NAA	0.098	184	NAA
0.128	6	NAA	0.121	14	NAA
0.182	254	NAA	0.129	11	NAA
0.176	1	NAA	0.14	254	NAA
0.068	8	NAA	0.128	1	SFS
0.091	5	NAA	0.1	39	XRF
0.22	12	SFS	0.15	1	XRF
0.206	210	SFS			
0.217	10	SFS	x 0.122	507	
0.25	1	XRF	0.098 - 0.327		

LAIT		
	µg/l	n
colostrum	-	-
transitional	128	3
mature	13-21	354

	Pages
I Le calendrier du sélénium	2
II Le sélénium : caractéristiques physio-chimiques	2
III Les isotopes naturels du sélénium	3
IV Signes principaux et leur évolution dans la maladie du Keshan	5
V Pronostic de la maladie du Keshan	6
VI Evaluation de la cardiomegalie et son évolution au cours de la maladie du Keshan	6
VII Signes électrocardiographiques de la maladie du Keshan et leur évolution	7
VIII Valeur du sélénium pour la prévention de la maladie du Keshan	8
IX Fréquence de la maladie selon la sélénémie moyenne de diverses zones	9
X Contenu moyen en sélénium des céréales et des cheveux des enfants d'âge scolaire de deux zones appariées à prévalence différente de la maladie	9
XI Eléments de diagnostic positif de la Maladie du Keshan	11
XII Sélénémie dans les divers cancers	13
XIII Taux de décès spécifiques pour la tranche d'âge 55-64 ans, en 1968 par cancer dans les Etats des USA à sélénium variable	14
XIV Cytotoxicité de polynucléaires de bovins carencés en sélénium	19
XV Syndromes associés aux carences animales en sélénium	21
XVI Contenu journalier en $\mu\text{g}$ par jour dans les repas	23
XVII Contenu en sélénium de 4 repas composites issus de 3 villes canadiennes	23
XVIII Contenu en sélénium de divers aliments	24
XIX Apports journaliers de sélénium en $\mu\text{g}$ dans une population normale ou soumise à une nutrition parentérale aux USA, en Suède ou en Nouvelle Zélande	24
XX Facteurs influençant le statut en sélénium des patients recevant une nutrition parentérale	25
XXI Biodisponibilité de diverses formes chimiques de sélénium pour le rat	25
XXII Biodisponibilité pour la GSH Px des poussins Leghorn de diverses sources de sélénium	26

XXIII	Répartition du sélénium dans les organes en fonction du temps écoulé depuis le marquage chez la souris	28
XXIV	Répartition des deux métabolites urinaires du sélénium	29
XXV	Variations de la séléniémie selon l'âge	32
XXVI	Interactions du sélénium avec le mercure	33
XXVII	Les enzymes du catabolisme des peroxydes et des radicaux libres	40
XXVIII	Relations entre le nombre de doubles liaisons d'un acide gras insaturé et l'aptitude à la peroxydation	41
XXIX	Nombre et types des radicaux isomères peroxydes à la phase initiale de l'autooxydation des polyènes méthylène interrompus	41
XXX	Vitesse de la peroxydation selon les organelles	49
XXXI	Comparaison de l'activité GSH Px dans divers tissus du rat et du mouton	51
XXXII	Variants de la GSH Px	55
XXXIII	Substrats de la GSH Px	57
XXXIV	Distribution subcellulaire de la GSH Px hépatique du rat	59
XXXV	La GSH Px mitochondriale	59
XXXVI	Signes érythrocytaires des déficits en GSH Px	63
XXXVII	Les voies métaboliques de l'oxygène du polynucléaire neutrophile	64
XXXVIII	Nécrose myocardique et sélénium sanguin de souris nouvelles-nées infectées	69
XXXIX	Anomalies sériques chez le veau carencé en sélénium	70
XXXX	Protocole "sélénium" en nutrition parentérale	70

SCHEMAS

	Pages
I Les voies du sélénium dans la nature	4
II Voies métaboliques des divers composés séléniés	26
III Modèle du métabolisme in vitro du sélénium dans les 30 premières minutes de marquage des érythrocytes	27
IV Schéma hypothétique des voies métaboliques du sélénium	30
V Les sites d'action des radicaux libres	36
VI Les diverses formes d'oxygène	39
VII Les isomères peroxydes du linoléate	42
VIII Les isomères peroxydes du linoléate	42
IX Formation du MDA à partir des peroxydes insaturés	43
X Réaction des lipides peroxydés	44
XI Structure schématique d'une membrane biologique	45
XII Lésion par les radicaux libres d'une membrane biologique	46
XIII Diffusion des peroxydes dans une membrane biologique	48
XIV Activités enzymatiques selon le compartiment subcellulaire	52
XV Fonction de la vitamine E et de la GSH Px dans le catabolisme des lipides	54
XVI Structure de la GSH Px érythrocytaire bovine	56
XVII Voies de réduction de la GSH Px	57
XVIII Mécanisme de la GSH Px	57
XIX Mécanisme de la toxicité hépatique par les radicaux libres	60
XX Voies métaboliques des prostaglandines	62
XXI Activité GSH Px selon la séléniémie	65

SOMMAIRE

	Pages
PREAMBULE	1
INTRODUCTION	2
LES CARENCES EN SELENIUM, ASSOCIATIONS MORBIDES, CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIE	5
I La maladie du Keshan	5
Prévention de la maladie du Keshan	8
Traitement	8
Epidémiologie	8
La carence en sélénium	9
Les deux observations occidentales	10
II Myopathie humaine aigue par carence séléniée	11
III Coronaropathies, hypertension artérielle et sélénium	12
IV Cancer	13
Epidémiologie du cancer en relation avec le sélénium	13
Confirmation expérimentale des propriétés anticarcinogènes du sélénium	15
V Sélénium et système nerveux	15
Sclérose en plaques	15
Epilepsie	15
VI Le sélénium en pédiatrie	16
Sélénium et mort subite	16
Sélénium et malnutrition	16
Sélénium et mucoviscidose	17
Sélénium et caries dentaires	17
Sélénium et maladie du Kashin Beck	17
VII Associations diverses	18
Le "rhumatisme fibro-musculaire"	18
Anémies	18
Dépressions immunitaires	19
Fonction plaquettaire	19
Fonction rétinienne	19
Fonction de reproduction	19
Cataracte	20
Pathologie animale	20



LE METABOLISME DU SELENIUM	22
Biodisponibilité	23
Sélénium alimentaire	23
Nutrition parentérale	24
Absorption intestinale	25
Biodisponibilité globale	25
Le transport du sélénium	27
Stockage	28
Excrétion urinaire	29
Excrétion fécale	29
Excrétion sudorale	29
Excrétion pulmonaire	29
Régulation du sélénium de l'organisme	29
Evaluation du statut en sélénium	31
Variations du sélénium tissulaire	31
Interactions	33
Action pharmacologique du sélénium	34
Sélénium et bactéries	34
Le risque carcinogène du sélénium	35
SIGNIFICATION ET METABOLISME DES PEROXYDES	36
Les peroxydes	37
Les peroxydes et leur chimie	38
Les lésions de la membrane	45
Lésions des protéines	47
Conséquences sur l'activité enzymatique de la lésion membranaire	47
Les organelles	49
LA GLUTATHION PEROXYDASE	50
Vitamine E	50
Caractéristiques physiques de la GSH Px	53
Les substrats de la GSH Px	55
La cinétique de la GSH Px	58
Mécanisme de la GSH Px	58
La localisation subcellulaire de la GSH Px	59

La GSH Px tissulaire	60
La GSH Px hépatique	60
La GSH Px plasmatique	61
La GSH Px plaquettaire	61
GSH Px et métabolisme des prostaglandines	61
La GSH Px érythrocytaire	63
La GSH Px du cristallin	63
GSH Px leucocytaire	63
Facteurs régulant l'activité GSH Px	65
Sélénium	65
Age	66
Sexe	66
Exercice physique	66
GSH Px et pathologie	66
Syndromes liés à la GSH Px	67
PATHOGENIE DES CARENCES EN SELENIUM	68
Pathogénie des myocardiopathies et des myopathies	68
Le facteur viral des myocardiopathies humaines	68
Anatomie pathologique des myocardiopathies	69
Pathogénie des myocardiopathies humaines	69
Les myopathies animales	70
Physiologie du sélénium en tant qu'anti-carcinogène	71
Peroxydes et cancer	71
Sélénium et matériel génétique	72
Sélénium et métabolisme des carcinogènes	72
Pathogénie des immunodépressions des carences séléniées	73
Athérome, hypertension artérielle et leur pathogénie dans la	
carence en sélénium	73
Carence en sélénium et cataracte	74
Pathogénie du goitre	74
Pathogénie de la maladie de Kashin-Beck	74
Fertilité et sélénium	74
Pathogénie des maladies animales	75

LE SELENIUM EN CLINIQUE HUMAINE	76
Indications de dosage	76
Recherche clinique	76
PERSPECTIVES ET QUESTIONS A RESOUDRE	78
BIBLIOGRAPHIE	79
ANNEXE	107
TABLE DES TABLEAUX	111
TABLE DES SCHEMAS	113
SOMMAIRE	114



S E R M E N T      D ' H I P P O C R A T E

---

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Cette thèse est une revue de la littérature sur la clinique (maladie du Keshan) et les relations épidémiologiques (cancer, athérome etc. . .) des carences humaines en sélénium. L'auteur s'efforce de poser les éléments de pathogénie en faisant appel aux connaissances sur la glutathion peroxydase, une séléno-enzyme et sur les peroxydes, son substrat, sans parvenir à expliquer l'intégralité du rôle du sélénium.

**MOTS CLES.**

Sélénium, carence.