

J Pincemail<sup>1</sup>, J Nève<sup>2</sup>, JO Defraigne<sup>1</sup>,  
M Meurisse<sup>3</sup> et R Limet<sup>1</sup>

# Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires

## 4<sup>ème</sup> partie: le sélénium

**Mots-clés:** antioxydants - sélénium - infarctus du myocarde

### Introduction

Après les trois vitamines A, C et E, nous passerons en revue dans cette dernière partie les études relatives à l'effet protecteur potentiel du sélénium dans la pathologie cardiaque. Le sélénium se retrouve à l'état de trace dans notre organisme, d'où son appartenance à la famille des oligoéléments. Il fut découvert en 1817 dans des boues de chambres de plomb par le chimiste suédois Berzelius qui en a déterminé ses principales caractéristiques.

### Action antioxydante du sélénium

En tant que tel, le sélénium n'est pas un antioxydant: il est en effet incapable d'interagir avec des espèces oxygénées activées (EOA) comme le font les vitamines C et E ou le  $\beta$ -carotène. Comme l'a montré Rotruck en 1973, son activité est liée à la glutathion peroxydase (GPx) dont il en est le centre actif sous la forme d'un résidu sélénocystéine. La GPx est une métalloenzyme importante dans le contrôle de la production des EOA puisqu'elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène et de tous les lipoperoxydes lipidiques produits dans les cellules. Chez l'homme, le foie contient 60% de GPx séléno-dépendante tandis que cette enzyme constitue la totalité de l'activité glutathion peroxydasique des érythrocytes, du plasma et des plaquettes. Dans un modèle expérimental d'athérosclérose chez le lapin, un traitement conjugué de vitamine E et de sélénium a permis de réduire de manière spectaculaire la formation de plaques d'athérome en comparaison à des animaux non traités (28% de dépôt lipidique contre 76%) (1).

1 et 3: Services de Chirurgie Cardiovasculaire et de Transplantation d'Organes, Liège, ULG  
2: Institut de Pharmacie, Bruxelles, ULB

Récemment, des chercheurs ont montré que le sélénium pouvait avoir d'autres fonctions en jouant un rôle important dans l'activité de protéines et d'enzymes régulant la fonction thyroïdienne.

### Importance nutritionnelle du sélénium

Le sélénium n'est pas dépourvu de toxicité ainsi que l'illustre l'histoire des chevaux utilisés par Marco Polo en 1295 à l'Ouest de la Chine qui perdaient leurs sabots suite à la consommation d'une plante de teneur élevée en sélénium. En 1943, le sélénium suspecté d'avoir des propriétés carcinogènes est interdit d'utilisation. Il faut attendre 1957 pour que Schwartz et Foltz apportent la preuve que le sélénium est en fait un élément essentiel dans le métabolisme normal chez l'animal. Dès 1969, de nombreuses études épidémiologiques mettent en évidence l'action préventive du sélénium dans l'apparition du cancer. Ce n'est toutefois qu'à partir de 1978 que les chercheurs ont vraiment pris conscience de l'importance du sélénium dans notre alimentation. La région de Keshan située dans l'Est de la Chine se caractérise par un sol très pauvre en sélénium. Plus de dix millions d'individus furent touchés par la "maladie de Keshan" identifiée comme étant une cardiomyopathie congestive fatale. C'est en ajoutant dans la nourriture un supplément de sélénite de sodium que les autorités chinoises purent éradiquer cette maladie. Un an plus tard, des chercheurs ont pu corriger en Nouvelle Zélande, pays pauvre en sélénium, des troubles cardiaques apparaissant lors de la réanimation parentérale totale par un apport supplémentaire en séléno-méthionine.

### Apport journalier recommandé en sélénium

Les apports journaliers en sélénium dépendent fortement d'une région à l'autre du globe. Au Groenland du Nord, la prise quotidienne de sélénium est de 1.280 $\mu$ g. Au Venezuela, la moyenne quotidienne dépasse les 350 $\mu$ g tandis que dans certains pays asiatiques comme le Japon ou la Thaïlande,



l'apport quotidien se situe dans les 200µg. Sur base d'extrapolations expérimentales chez l'animal, les apports journaliers recommandés (AJR) pour le sélénium ont été fixés pour la première fois en 1980 par la *Recommended Dietary Allowances* (RDA) aux Etats-Unis à 50–200µg par jour chez les adultes. En 1989, cette valeur a été revue à la baisse (55µg pour la femme et 70µg pour l'homme) suite à des études réalisées sur diverses régions du monde, pauvres ou riches en sélénium. Cette limitation s'explique par le caractère toxique de cet oligoélément. En effet, des symptômes cliniques tels que nausées, ongles pathologiques, pertes de cheveux, lésions de la peau et anomalies du système nerveux furent observés dans des populations vivant dans des régions sélénifères comme la Chine occidentale et le Venezuela.

En Europe, la teneur en sélénium de la ration alimentaire diffère d'un pays à l'autre. En Grèce, l'alimentation quotidienne contient 175µg de sélénium naturel. En France, cet apport est déficitaire par rapport aux apports recommandés puisque la moyenne nationale est de 45,9µg par jour. En Angleterre, la moyenne journalière est passée de 60µg à 30µg en moins de 25 ans. En Europe du Nord, ce déficit peut s'expliquer par des habitudes alimentaires de plus en plus mauvaises mais aussi par une pauvreté naturelle du sol encore accrue par l'utilisation massive d'engrais chimiques. Pour faire face à cette carence, la Finlande a développé un programme gouvernemental visant à inclure du sélénium dans différents stades de la fabrication des aliments. Depuis 1985, l'absorption journalière de sélénium dans ce pays a ainsi triplé.

Ingéré à des taux normaux, la plus forte teneur se retrouve dans le rein (900ng/g) suivi par le foie (300ng/g). Les muscles squelettiques sont parmi les organes dont la teneur en sélénium est la plus faible (110ng/g). Toutefois, leur importance en masse dans le poids corporel font que plus de 50% du contenu total en sélénium du corps humain se retrouvent dans les muscles. Le taux plasmatique moyen est de l'ordre de 80µg/l (70–110µg/ml). Chez 34 sujets sains (âge moyen: 25,7 ± 5,5 ans), nous avons trouvé un taux moyen plasmatique de 79,33 ± 11,48µg/l. Dans un échantillon de 15 personnes plus âgées (62,5 ± 9,2 ans) présentant des facteurs de risque de développer un accident cardiovasculaire (diabète, hypercholestérolémie), nous avons observé que cette valeur diminuait jusqu'à 68,13 ± 14,67µg/l avec des taux individuels aussi faibles que 32,47 et 56µg/l. Ce résultat va dans le sens d'une étude française réalisée sur 261 individus âgés (61,98 ± 16,87 ans) montrant que plus de 69% d'entre eux présentaient un taux sanguin de sélénium inférieur à 59µg/l.

## Etudes épidémiologiques

Depuis le début des années 80, plusieurs études ont été menées afin d'établir si la mesure du taux sanguin en sélénium (2) pouvait être un facteur prédictif de l'apparition de maladies cardiovasculaires (3).

Une étude finlandaise de 7 ans portant sur 8.113 hommes et femmes (35-59 ans) (4) a mis en évidence une augmentation deux à trois fois plus élevée de morbidité cardiovasculaire et de mortalité chez des sujets (n = 283) présentant au départ de l'étude des valeurs sériques en sélénium inférieures à 45µg/l, en comparaison avec des individus ayant des taux plus

élevés. Chez 126 Finlandais sélectionnés à partir d'une population globale de 2.682 hommes, la même équipe (5) a également montré que des concentrations sériques faibles en sélénium étaient associées avec une augmentation de l'épaisseur maximale de la paroi carotidienne intima-média (0,15mm contre 0,09mm chez les hommes ayant un taux de sélénium égal ou supérieur à 110µg/l).

A la suite de cette première étude, beaucoup de résultats contradictoires sur le sélénium ont été publiés. Côté négatif, épingleons d'autres études réalisées en Finlande (6, 7); mais aussi en Norvège (8), aux Pays-Bas (9), en Ecosse (10), en Italie du Sud (11), en Autriche (12) et aux Etats-Unis (13) qui n'ont pas permis de démontrer l'existence d'une relation entre le taux de sélénium et l'apparition de maladies cardiovasculaires. Par contre, il ressort clairement de certains de ces travaux (14), que les sujets à risque que sont les fumeurs présentent des taux faibles en sélénium, ainsi que l'avait déjà décrit une étude menée en Nouvelle Zélande (15).

Parmi les corrélations positives, relevons d'abord une étude danoise (16) portant sur 3.387 hommes (53-74 ans) montrant qu'il y a un risque accru de développer des accidents cardiaques d'origine ischémique chez des sujets présentant des taux de sélénium inférieurs à 79µg/l. La corrélation bien que significative reste toutefois faible. Dans le Nord de la Finlande, les Lapons (région de Sami) ont des taux sanguins de sélénium (125µg/l) significativement supérieurs à ceux du reste de la population finlandaise (116µg/l), ce qui, associé à d'autres paramètres nutritionnels, peut expliquer la mortalité par accident cardiovasculaire particulièrement basse observée dans cette population (17). En Hongrie, il existe une mortalité par accident cardiaque très élevée chez les enfants âgés entre 1 et 15 ans. Une étude récente (18) a montré que le taux plasmatique en sélénium (49,7µg/l) est beaucoup plus bas chez ces enfants par rapport à ceux vivant dans d'autres pays européens. Une étude portant sur 627 adolescents italiens démontre que le taux de sélénium est corrélé positivement avec le cholestérol total, la pression sanguine diastolique et le cholestérol lié aux HDL (19). Dans la région d'Emilie en Italie du Nord, une étude portant sur 4.419 personnes a montré qu'entre janvier 1986 et août 1988, période durant laquelle le taux de sélénium dans l'eau potable était de 7µg/l, un seul décès par accident cardiaque fut dénombré chez les hommes contre deux chez les femmes. Pour des raisons non précisées, le taux de sélénium a diminué jusqu'à moins de 1µg/L à partir de 1988, ce qui, cinq ans plus tard, est associé de manière troublante avec l'apparition de 31 décès (21 hommes et 10 femmes) par accident coronarien (20).

Outre la maladie de Keshan évoquée ci-dessus, différentes études dans d'autres régions du monde (Taiwan, Sahel, Niger) ont confirmé qu'un déficit sanguin en sélénium était un facteur de risque dans l'apparition de différentes formes de cardiomyopathie (21-23). Terminons enfin cette revue de littérature avec les résultats d'une étude animale révélant qu'un déficit en sélénium est clairement associé à la présence de nécrose dans le myocarde de fœtus bovins (24).

## Etudes cliniques

De nombreuses études ont révélé que les taux de sélénium étaient significativement abaissés chez des patients ayant développé un infarctus aigu du myocarde (25-28). Chez des



patients subissant un pontage coronarien sous circulation extracorporelle, une corrélation positive a été établie entre le taux plasmatique de sélénium et la fraction d'éjection du ventricule gauche (29). Chez 37 patients turcs présentant une sténose coronarienne mise en évidence par angiographie, il a été montré que le taux de sélénium érythrocytaire est beaucoup plus bas que chez 15 individus présentant une angiographie normale (30). Une étude yougoslave a mis en évidence des taux sanguins de sélénium diminués de 26,3 et 29,4% respectivement chez des patients hypertendus (n = 20) ou présentant une maladie cardiaque chronique (n = 20), en comparaison avec une population témoin de 17 individus sains (31).

### Etudes d'intervention

Les résultats les plus spectaculaires ont bien sûr été obtenus dans la maladie de Keshan. Chez 1,05 millions de personnes ayant reçu une supplémentation en sélénium, des chercheurs chinois (32) ont pu observer que l'incidence moyenne annuelle de manifestations aiguës ou subaiguës de la maladie diminuait de 24,23 à 2,7 par 100.000 individus tandis que cette réduction n'allait que de 19,76 à 7,36 dans une population témoin de 0,6 millions d'habitants non-supplémentés. D'autre part, la mise en évidence de nouveaux cas dans le groupe recevant du sélénium était de 0,18% contre 1,07% dans le groupe témoin. Néanmoins, une étude récente (33) indique que l'apport supplémentaire en sélénium ne peut effacer les altérations ultrastructurelles du myocarde engendrés par la maladie de Keshan. En Finlande, des améliorations des habitudes alimentaires comprenant notamment une augmentation de la prise de sélénium ont permis entre 1972 et 1992 de réduire de plus de 55% chez les hommes et 68% chez les femmes la mortalité par accident coronarien (34). Dans une étude double-aveugle et placebo contrôlée, 81 patients ont reçu, après avoir développé un infarctus aigu du myocarde, un traitement thérapeutique conventionnel enrichi de 100µg par jour de sélénium pendant 6 mois. A l'issue du traitement, aucun décès ne fut enregistré tandis qu'une issue fatale fut observée chez 4 patients ayant reçu le seul traitement conventionnel (35). Un effet possible du sélénium dans le traitement de l'arythmie a été récemment suggéré (36).

### Conclusions

Une déficience en sélénium sanguin est – elle associée avec un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires? A l'exception de la maladie de Keshan, il est bien difficile de répondre à la question tant les résultats de la littérature apparaissent contradictoires. L'explication réside certainement dans le fait que des populations du globe ayant des statuts en sélénium très différents ont été étudiées. Un autre élément est l'utilisation de techniques d'analyse qui peuvent être très différentes d'une étude à l'autre (fluorescence par rayons X, émission de particule induit par rayons X (PIXE), chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse, absorption atomique avec correction Zeeman). Enfin, il n'existe actuellement aucune étude d'intervention qui ait été réalisée à grande échelle permettant d'affirmer qu'une supplémentation en sélénium a un effet réel sur la réduction de l'incidence de maladies cardiovasculaires chez l'homme. □

#### Références

1. Wojcicki et al. *Atherosclerosis* 87: 9-16, 1991.
2. Nève J. *J Trace Elements Electrolyte Health Dis* 5: 1-17, 1991.
3. Nève J. *J Cardiovasc Risk* 3: 42-7, 1996.
4. Salonen et al. *Lancet* 24: 175-9, 1982.
5. Salonen et al. *BMJ* 302: 756-60, 1991.
6. Miettinen et al. *BMJ* 287:517-9, 1983.
7. Virtamo et al. *Am J Epidemiol* 122: 276-82, 1985.
8. Ringstad et al. *Ann Clin Res* 19: 351-4, 1987.
9. Bukkens et al. *J Am Coll Nutr* 9: 128-35, 1990.
10. Riemersma et al. *Eur J Clin Nutr* 44: 143-50, 1990.
11. Jossa et al. *Atherosclerosis* 87: 129-34, 1991.
12. Schaffer-Kronberger et al. *Acta Med Austriaca* 17: 22-4, 1990.
13. Salvini et al. *Am J Cardiol* 76:1218-21, 1995 "Olivetti Heart Study".
14. Kardinaal et al. *Am J Epidemiol* 145: 373-9, 1997, "Euramic Study".
15. Beaglehole et al. *Int J Epidemiol* 19: 918-22, 1990.
16. Suadicani et al. *Atherosclerosis* 96: 33-42, 1992.
17. Luoma et al. *J Intern Med* 237: 49-54, 1995.
18. Cser et al. *J Trace Elem Med Biol* 10: 167-73, 1996.
19. Spagnolo et al. *Eur J Epidemiol* 7: 654-7, 1991.
20. Vinceti et al. *Biol Trace Elem Res* 40: 267-75, 1994.
21. Chou et al. *Chung Hua Hsueh Tsa Chih* 61: 193-8, 1998.
22. Cenac et al. *Int J Cardiol* 36: 57-9, 1992.
23. *J Cardiovasc Risk* 3: 483-7, 1996.
24. Orr et al. *J Vet Diagn Invest* 9: 172-9, 1997.
25. Kok et al. *JAMA* 61: 1161-4, 1989.
26. Oster et al. *Ann Clin Res* 18: 36-42, 1986.
27. Thiele et al. *Med Klin* 90: 45-8, 1995.
28. Pucheu et al. *Biol trace Elem Res* 47: 171-82, 1995.
29. Oster et al. *Clin Chim Acta* 128: 125-32, 1983.
30. Yegin et al. *Jpn Heart J* 38: 793-8, 1997.
31. Mihailovic et al. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 17: 285-9, 1998.
32. Cheng et Qian. *Biomed Environ Sci* 3: 422-8, 1990.
33. Xu et al. *Biomed Environ Sci* 10: 316-26, 1997.
34. Pietinen et al. *Prev Med* 25: 243-50, 1996.
35. Korpela et al. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 65: 249-52, 1989.
36. Lehr D. *J Am Coll Nutr* 13: 496-8, 1994.