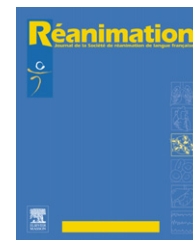




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Composés sélénés et sélénium, quelle place en réanimation ?

Selenocompounds and selenium: Diagnostic and therapeutic roles in ICU

X. Forceville^{a,*}, P. Van Antwerpen^b

^a Service de réanimation polyvalente, hôpital Saint-Faron, centre hospitalier de Meaux, 6–8, rue Saint-Fiacre, B.P. 218, 77104 Meaux, France

^b Service de chimie pharmaceutique organique, institut de pharmacie (ULB), boulevard du Triomphe-Campus, Plaine CP205/05, 1050 Bruxelles, Belgique

Disponible sur Internet le 15 mai 2008

MOTS CLÉS

Sélénium ;
Choc septique ;
Oxydant ;
Antioxydant ;
Sélénoprotéine P ;
Sélénite de sodium

Résumé L'atteinte de l'endothélium et le stress oxydant occupent une place majeure dans la dysfonction de la microcirculation précédant les défaillances multiviscérales du choc septique et des syndromes voisins. Le sélénium (Se) est un atome à la fois oxydant et antioxydant. En tant qu'élément trace essentiel, indispensable aux enzymes sélénés, il a un rôle antioxydant majeur chez l'homme. Par ailleurs, les composés non organiques sélénés, comme le sélénite de sodium, sont des oxydants à des degrés variables et sont dès lors des poisons dangereux. Chez le sujet sain, 55% du Se plasmatique est incorporé dans la sélénoprotéine-P (Sel-P). La Sel-P se fixerait sur l'endothélium activé pour le protéger, d'où la diminution précoce de la séléniémie dans le choc septique. Il reste à prouver formellement que la Sel-P est, dans le sepsis, un marqueur précoce de l'atteinte de l'endothélium et des défaillances viscérales. En réanimation, lors d'un choc septique, l'apport précoce recommandé est de 50 à 200 µg/j de Se, en association avec d'autres micronutriments. Certains recommandent d'étendre, sans danger, la borne supérieure à 400 µg/j (*tolerable upper intake level*). L'intérêt d'un apport de 200 à 800 µg/j fait l'objet d'études. L'apport de doses supérieures à 800 µg/j (*low adverse effect level*) et particulièrement en bolus, ouvre une approche thérapeutique nouvelle du choc septique (hyperoxydation paradoxale initiale pour mieux contrôler l'inflammation). S'il existe des arguments cliniques et expérimentaux, en faveur de l'administration en bolus de doses médicamenteuses supérieures à 800 µg/j, des études de toxicité et d'efficacité préalables sont impératives.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : xforceville@invivo.edu, x-forceville@ch-meaux.fr (X. Forceville), pvantwer@ulb.ac.be (P. Van Antwerpen).

KEYWORDS

Selenium;
Septic shock;
Oxidant;
Antioxydant;
Selenoprotéine P;
Selenite de sodium

Summary Septic shock, and related syndromes, are the most common causes of death in ICU patients. In sepsis, endothelium damage and oxidative stress, at the microcirculation level, may cause multiple organ failure and death. Selenium (Se) is an atom with oxidant and antioxidant properties. Indeed, as an essential trace element, it has crucial antioxidant properties in human when incorporated into seleno-enzymes. Nonorganic seleno-compounds are more or less oxidant. Among proteins that contain selenium, seleno-protein P (Sel-P) accounts for 55% of the plasma in healthy individuals but may dramatically decrease in septic shock patients. Moreover recent animal studies suggest that this decrease may precede hemodynamic disorders. In addition to transport function, Sel-P may also bind the endothelium to protect it against oxidative stress. Sel-P as an early marker of septic shock and related organ dysfunctions need further studies. If clinical data suggest that an intake of Se in ICU patients from 50 to 200 µg per day is safe and recommended, results of recent Phase II studies support that a bolus of high dose of sodium selenite – an oxidant seleno-compound – may be beneficial in septic shock patients. A recent animal study supports the beneficial effect of bolus. This is the first septic shock therapeutic approach assimilating septic shock to an acute hematological disease where increasing transiently oxidative stress leads to decreased inflammation. However, seleno-compounds are highly toxic. Further studies are required before recommending intravenous administration, especially in bolus, of seleno-compounds like sodium selenite, at doses above the upper limit of 400 µg per day.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le choc septique est une pathologie primordiale en réanimation. Sa prise en charge repose sur la suppléance des défaillances viscérales, qui ont été à l'origine de la création de la discipline de la réanimation en France dans les années 1950 [1]. Ces défaillances viscérales sont liées à la réponse de l'organisme à une agression infectieuse. Par sa fréquence, son coût et sa mortalité, le choc septique est par ailleurs un problème de santé publique. Sa mortalité reste voisine de 45% malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de ce syndrome [2,3]. Sa physiopathologie complexe commence à être mieux comprise, avec de plus en plus d'arguments en faveur du rôle essentiel de l'activation de l'endothélium et des cellules circulantes phagocytaires. L'adhésion des cellules phagocytaires à l'endothélium au niveau de la microcirculation participent au déclenchement du stress oxydant et aux lésions endothéliales [4–9]. Le stress oxydant est bactéricide, cytotoxique et entraîne des modifications majeures du fonctionnement cellulaire (adhésion, aspect tridimensionnel des molécules et métabolismes intracellulaires) [8–10].

La découverte de l'importance du rôle du sélénium, chez l'homme et chez les mammifères, remonte elle aussi aux années 1950. Dans une province carencée de Chine, des décès ont été causés et prévenus par la supplémentation en sélénium [11,12]. Le mécanisme est une diminution des défenses antioxydantes et de l'immunité. Elle conduit à des cardiomyopathies létales. Par la suite, il a été montré que le sélénium était antioxydant du fait de son incorporation dans les enzymes sélénées sous la forme d'un acide aminé [13] très particulier, la sélénocystéine. Les enzymes sélénées sont un élément capital de la défense antioxydante et du contrôle du degré d'oxydation chez l'homme [14]. Par ailleurs, les composés sélénés sont connus comme

des poisons très dangereux dont la toxicité varie selon les composés. Leur toxicité est en rapport avec leurs propriétés oxydantes [15–17]. Néanmoins, dans une situation physiopathologique comme le choc septique, cette toxicité peut présenter un intérêt pour diminuer l'activité des cellules phagocytaires circulantes. En grec le terme φαρμακον (pharmaco) correspond au poison, mais aussi au médicament [1]. Pour une molécule donnée, c'est la dose qui fait le médicament. Ce principe est classiquement enseigné en pharmacologie (en fonction de la concentration, il existe trois zones, celle sans effet, la zone médicamenteuse et la zone toxique).

En réanimation, l'intérêt pour le sélénium a été initié, il y a plus de 20 ans, avec la découverte d'une hyposélénémie précoce et importante en situation de probable stress oxydant [18,19,20]. L'oxydation en tant qu'élément destructeur, mais plus encore le degré d'oxydation ou potentiel redox, sont le lien entre, d'une part, le métabolisme des composés sélénés et du sélénium et, d'autre part, le choc septique [10,21].

Il existe ainsi une dualité d'action entre l'action oxydante intrinsèque des composés sélénés et l'action antioxydante par l'incorporation de l'atome de sélénium dans les enzymes sélénés. Il en découle une possibilité diagnostique et thérapeutique des états de choc septique. Le diagnostic de ces états serait possible par le dosage de la sélénoprotéine P (Se comme antioxydant) et le traitement par les effets oxydants et antioxydants de ces composés, principalement le sélénite de sodium dans l'immédiat [22]. Néanmoins, en dehors de la nécessité d'apports minimaux en sélénium, la preuve de ces intérêts diagnostique et thérapeutique reste encore souvent du domaine de la recherche même si les données cliniques sont de plus en plus intéressantes.

Les résultats cliniques de deux études de phase II multicentriques, randomisées, en double insu, contre placebo comportant un apport important en sélénite de sodium chez

des patients en état de choc septique ont été publiés en 2007 [23,24]. De plus, des résultats préliminaires sur la diminution spécifique de la sélénoprotéine P chez les patients de réanimation [25,26] ont été confortés par ceux obtenus sur une plus large population de patients en état de sepsis et publiés en 2008 [27]. Les résultats sur la séléniémie dans un modèle de péritonite ovine [28] et les résultats chez les patients de réanimation [29] confortent nos résultats obtenus en 1998 [20]. Néanmoins, le lien entre les lésions endothéliales, les défaillances multiviscérales et l'aspect biochimique (dérivés réactifs de l'oxygène, potentiel redox, métabolisme cellulaire et métabolisme des composés sélénisés et du sélénium) est complexe. Il nécessite de descendre en deçà des molécules jusqu'au niveau des liaisons interatomiques. L'objectif de cet article est d'envisager les possibilités nouvelles que cette approche basée sur le sélénium ouvre dans le choc septique et quelles en sont actuellement les applications et les limites en pratique courante [22,25,30].

Éléments de biochimie

Oxygène, oxydation, dérivés réactif de l'oxygène et potentiel redox

L'arrivée de l'oxygène sur la terre, il y a 2,5 milliards d'années, a entraîné du fait de l'oxydation une disparition massive d'espèces vivantes [31]. Les effets délétères de l'oxygène sont liés à la formation de dérivés actifs de l'oxygène (DRO), souvent des radicaux libres. Les espèces qui ont survécu ont « appris » à utiliser l'énergie offerte par les électrons à haut niveau d'énergie de l'oxygène, ainsi chez les mammifères, plus de 80 % de l'ATP (notre énergie) est fourni par les mitochondries, lieu de métabolisme de l'oxygène. Ces espèces ont aussi « appris » à contrôler cette énergie à des fins métaboliques – notamment par le cytochrome P450 ou la modulation des métabolismes (Fig. 1) –, ou de lutte entre espèces. Le Tableau 1 donne un rappel des principaux termes.

Les réactions métaboliques dans l'organisme sont des réactions en milieu liquide, dont la composition (pH, poten-

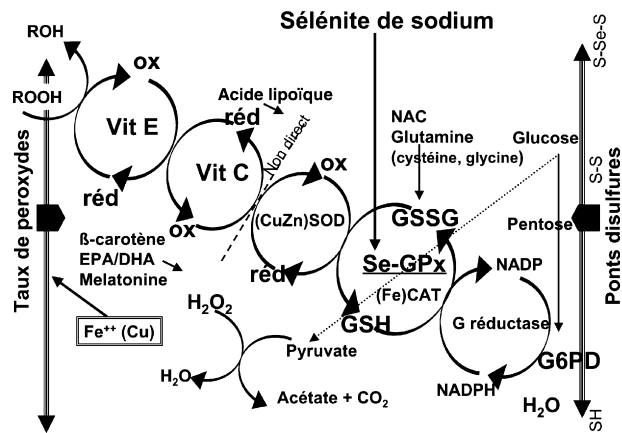


Figure 1 Réactions d'oxydoréduction contrôlant le taux de peroxydes et le potentiel redox. Action biphasique du sélénite (oxydant) et du sélénium incorporé dans les enzymes sélénées (antioxydantes). Les ponts disulfures au sein des protéines sont en partie responsables de leur conformation tridimensionnelle. Ils sont largement dépendants du potentiel redox et une augmentation du taux de peroxyde induit une diminution de ce potentiel et une augmentation des ponts disulfures. Cependant, le sélénite, qui peut induire la synthèse de sélénoprotéine (anti-oxydantes), peut également générer des produits d'oxydation (R-S-Se-S-R) par oxydation. Cela pourrait inhiber des enzymes ou empêcher la liaison de NF- κ B à l'ADN. (Adapté de J.-L. Vincent et X. Forceville [30]).

Abbréviations : ox : forme oxydée ; réd : forme réduite ; ROOH : alkyl peroxydé (oxydé) ; ROH : alcool. Antioxydants : Vit E : vitamine E ; Vit C : vitamine C ; EPA : acide eicosapentaénoïque (acide gras essentiel) ; DHA : acide docosahexaénoïque (acide gras essentiel) ; défense antioxydantes enzymatiques : SOD : superoxyde dismutase ; Cu : cuivre ; Zn : zinc ; Se : sélénium ; GPx : glutathion peroxydase ; CAT : catalase (enzyme à fer présente uniquement dans les peroxisomes) ; GSH : glutathion réduit – GSSG : glutathion oxydé ; G réductase : glutathion réductase ; NADPH : nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate (réduit) ; G6PDH : glucose-6-phosphate déshydrogénase (l'oxydation du G6PD génère du NADPH par la voie du *shunt* des pentoses. Dans une cellule normale, le taux de glutathion réduit sur glutathion oxydé (GSH/GSSG) est élevé. Fe⁺⁺ : fer ferreux réducteur le fer(II) et le cuivre (I) sont des éléments essentiels mais pro-oxydants sous forme libre. Ils peuvent être séquestrés comme mécanisme de défense ce qui est illustré par le double rectangle dans la figure). H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène ; H₂O : eau ; CO₂ dioxyde de carbone.

tiel redox, électrolytes) est très finement régulée à tous les niveaux dans un organisme aussi complexe que le nôtre (compartiments cellulaires, cellules, liquide interstitiel, plasma) [10,31]. Chez l'homme adulte, l'eau sanguine représente 5 % du poids du corps (PdC), l'eau interstitielle 20 % et celle des cellules 25 %.

Importance du stress oxydatif dans le choc septique et les états inflammatoires généralisés

L'importance du stress oxydant et des DRO dans la physiopathologie du stress oxydant a été évoquée depuis longtemps. De plus en plus, des études en font actuellement la démon-

Tableau 1 Définitions.

Radical libre (R [*]) : composé contenant au moins 1 électron non apparié, qui peut être très réactif
Dérivé réactif de l'oxygène (DRO) : molécule oxydante radicalaire ou non et contenant de l'oxygène
Oxydation : réaction caractérisée par la perte d'un ou plusieurs électrons et s'accompagnant généralement d'un gain en atome d'oxygène. Cette réaction peut aboutir à des réactions en chaîne
Balance redox : elle détermine si une molécule va réduire ou non (ou oxyder) une autre molécule
Concentration en peroxyde : cette concentration en peroxyde (R-OOH), exemple en peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) ou peroxyde lipidique, est un des déterminants de cette balance redox

Toutes ces molécules ou réactions sont en solution aqueuses dans nos cellules, voir [31].

tration [8,9]. Au décours du choc septique, trois éléments majeurs vont intervenir :

- l'hyperactivation des polynucléaires et des cellules endothéliales ;
- le dysfonctionnement mitochondrial amplifiant la production de DRO ;
- les phénomènes d'ischémie-reperfusion, notamment au niveau de la microcirculation [22,32].

Les DRO ont probablement une importance plus grande comme modulateurs des processus métaboliques cellulaires (modification du potentiel redox) (Fig. 1) et comme agents destructeurs des cellules eucaryotes. L'augmentation du taux de peroxydes (due aux DRO) va entraîner une réduction du potentiel redox et par voie de conséquence une augmentation de la formation de ponts disulfure (Fig. 1). Cela modifiera la conformation tridimensionnelle et le fonctionnement de nombreux enzymes [31]. Les DRO vont avoir une activité bactéricide. Les bactéries ont développé des mécanismes de défense basés sur le contrôle du métabolisme du fer et la superoxyde dismutase [33]. Néanmoins, les bactéries ne semblent pas avoir d'enzymes sélénés antioxydants.

Action du sélénium comme élément trace

Un élément trace (ET) est un atome présent en petite quantité (inférieur à 0,001% du PdC) dans un organisme. Il est essentiel (ETE) :

- quand il a une concentration tissulaire relativement constante ;
- qu'il est requis pour au moins une fonction biochimique importante ;
- quand son déficit entraîne un retentissement physiopathologique prévenu ou traité par une supplémentation [34].

Notre organisme est ainsi constitué d'atomes retrouvés fréquemment : oxygène (62%), carbone (21%), hydrogène (10%) suivis de l'azote, calcium, phosphore, potassium, soufre, chlore, sodium et magnésium. Les ETE sont (selon des concentrations décroissantes) les atomes de fer (Fe), fluor (F), zinc (Zn), cuivre (Cu), vanadium (V), sélénium (Se), manganèse (Mn), iode (I), molybdène (Mo), chrome (Cr) et cobalt (Co) [35]. L'oxygène, le soufre et le sélénium appartiennent à la même colonne dans la classification périodique des éléments et ont donc des propriétés physicochimiques voisines [36]. Toutefois, du fait de la taille plus grande de l'atome de sélénium par rapport à l'oxygène, ses électrons sur la couche superficielle ont une énergie un peu plus faible que ceux de l'oxygène. Par ailleurs, en solution aqueuse, le groupe sélénohydril ($R-Se-H$) est plus volontiers sous forme dissociée ($R-Se-H^+$) que le groupement sulfhydril ($R-SH$). Cela va avoir de très grandes conséquences en termes de détoxification des DRO et de contrôle des métabolismes intracellulaires (Fig. 1) [22,32].

Le sélénium entre dans la composition des enzymes sélénés qui sont apparues avec les animaux supérieurs, probablement les oiseaux. Ils sont présents chez tous les mammifères et leurs nécessités sont démontrées chez

l'homme [14]. Ils correspondent probablement à une amélioration en termes d'efficacité et de stabilité par rapport à des enzymes à fer.

En réalité, l'atome de sélénium biologiquement actif est présent sous la forme d'un acide aminé particulier, la séléno-cystéine (Secys). Sa synthèse est codée par l'habituel codon stop UGA, dont la signification est changée par la présence d'une structure physique (boucle). Les enzymes sélénés ont la particularité de n'avoir qu'un seul atome de sélénium par molécule. Cet atome est toujours présent au niveau du site actif où il est nécessaire à son activité [37]. L'exemple typique est celui de la glutathion peroxydase, ensemble enzymatique tétramérique, comme l'hémoglobine, avec un atome de sélénium sous forme de Secys dans chaque sous-unité. La seule sélénoprotéine connue où il y a plus d'une Secys est la sélénoprotéine P (Sel-P, P correspond à plasmatique), dont la fonction est incomplètement élucidée [10,38]. Nous y reviendrons. Les enzymes sélénés ont toutes des fonctions antioxydantes et plus particulièrement dans la diminution du taux de peroxydes [37]. Comme nous l'avons vu, la carence en sélénium ($< 17 \mu g/j$) est mortelle, entraînant une diminution de l'immunité et un décès par cardiomyopathie au décours d'épidémie de viroses coxsackies. Les modèles de souris *knock out* confirment l'importance du métabolisme du sélénium. Ainsi, le modèle de souris *knock out* pour la synthèse de Secys est létal et celui pour la Sel-P entraîne une atteinte neurologique sévère et une altération du transport de Secys depuis le foie vers les tissus [39]. L'implication des sélénoenzymes au décours du choc septique est schématisée dans la figure suivante (Fig. 2). Pour mémoire, le contenu en sélénium de l'organisme est de 20 à 40 mg chez l'adulte [40].

Pour bien comprendre le rôle antioxydant des sélénoenzymes, il est important de mentionner que la défense de notre organisme contre les DRO fait appel à tout un arsenal, comprenant des complexes enzymatiques et non enzymatiques [9,22,31,35] (Figs. 1 et 2) et qui peut être divisé en quatre lignes de force (adapté de [35]) :

- une première ligne passive qui empêche les réactions de propagation radicalaire (ex. : la peroxydation lipidique) grâce à de petites molécules antioxydantes (ex. : vitamines C et E) ;
- une deuxième ligne composée d'enzymes, qui fonctionne en étroite collaboration avec les antioxydants et qui transforme les DRO en eau (ex. : glutathion peroxydase) ;
- une troisième ligne, réparatrice, qui réduit les molécules oxydées par les DRO (ex. : glutathion peroxydase phospholipidique séléno-dépendante) ;
- une quatrième ligne, génétique, qui implique des gènes produisant une réponse adaptée au stress oxydatif.

C'est parce qu'il rentre dans la composition des sélénoenzymes, que le sélénium a un rôle essentiel. En effet, les sélénoenzymes font partie intégrante de ces mécanismes de défense, indispensables pour le bon fonctionnement de notre organisme en milieu aérobie. La glutathion peroxydase séléno-dépendante (Se-GPx) fut la première enzyme séléniée découverte en 1973 par Rotruck et Flohe [37]. Cette enzyme réduit la teneur en peroxydes à l'aide d'un cofacteur qu'est le glutathion.

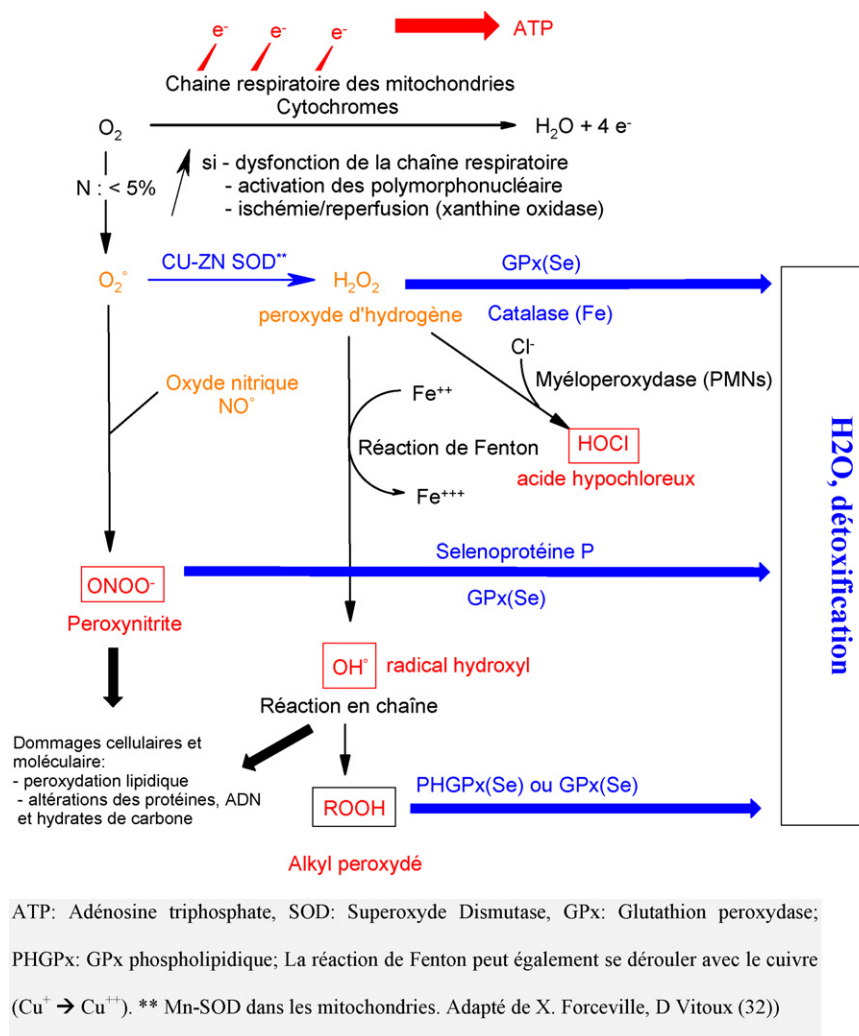


Figure 2 Rôle des sélénoenzymes dans l'élimination des dérivés réactifs de l'oxygène dans le sepsis.

ATP: adénosine triphosphate, SOD: superoxyde dismutase, GPx: glutathion peroxydase; PHGPx: GPx phospholipidique; La réaction de Fenton peut également se dérouler avec le cuivre ($\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$). **Mn-SOD dans les mitochondries. Adapté de X. Forceville, D. Vitoux [32]).

Il en existe six isoformes contenant du sélénium dont la GPx-3 plasmatique d'origine rénale. Sa fonction dans le plasma n'est pas connue [41]. Son substrat, le glutathion, n'est pas présent dans le plasma. On retrouve les GPx également dans les membranes (PHGPx, glutathion peroxydases phospholipidiques ou GPx4), dans le cytoplasme (GPx1 et 2) dans les mitochondries et les noyaux cellulaires. Il a pu être estimé que 92% du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) était réduit en eau grâce à ces enzymes sélénées, ce qui démontre l'importance de celles-ci dans notre arsenal de défense face au DRO et face aux peroxydes plus particulièrement.

Notons encore que le sélénium peut être incorporé sous forme de sélénométhionine, à la place du soufre, par un mécanisme chimique. Dans ce cas, le sélénium est considéré comme inactif et la sélénométhionine servirait de réserve qui peut être mobilisée. Les protéines qui incorporent la sélénométhionine ne sont pas considérées comme des sélénoprotéines.

Importance de la régulation du taux de peroxyde par les enzymes sélénés

Les sélénoenzymes sont capables de moduler les taux de peroxydes dans les cellules, ce qui joue un rôle important dans leur métabolisme comme l'illustrent les trois exemples suivants :

- le taux de peroxyde module l'activité d'enzymes clés dans la cascade de l'acide arachidonique [32]. En effet, la thromboxane synthetase est moins sensible aux peroxydes que la prostacycline synthetase induisant la synthèse de thromboxane A_2 , un vasoconstricteur aux dépens de la prostacycline PGI_2 , un vasodilatateur ;
- la plupart des signaux extracellulaires et proinflammatoires qui activent la cascade du $\text{NF-}\kappa\text{B}$, stimulent la production de DRO et la peroxydation des lipides qui apparaissent comme le second messager de cette stimulation

extracellulaire [42]. Par le contrôle de l'activité des GPx (qui réduisent le taux de peroxyde), le sélénium intracellulaire est un régulateur majeur de l'activation de NF- κ B, contrôlant l'expression des gènes lors de la réponse immunitaire ;

- les sélénoenzymes pourraient prévenir l'apoptose de deux manières :
 - en protégeant les membranes (par les GPx phospholipidiques) et les fragmentations de l'ADN par les peroxydes cytosoliques [43],
 - en protégeant les membranes mitochondriales (par les GPx phospholipidiques) réduisant la libération de cytochrome c et l'activation de la caspase-3 [44].

Action des composés sélénés

Il convient d'opposer cette action antioxydante du sélénium comme élément trace à l'action directe des composés sélénés. Longtemps avant d'être connu comme élément trace antioxydant le sélénium était connu comme oxydant. Cette propriété découle également de sa similitude avec l'oxygène. Marco Polo a fait la première description de l'intoxication d'animaux par l'ingestion de plantes accumulatrice en sélénium, bien avant la découverte de celui-ci en 1887 par J.J. Berzelius [37]. La toxicité du sélénium va varier selon les composés et les espèces [16]. Le sélénite de sodium a ainsi été référencé comme un dangereux poison (en grande quantité) par l'agence américaine Environmental Health and Safety. Il existe ainsi un faible intervalle entre doses utiles et doses toxiques [45]. Ces aspects seront développés ultérieurement.

Le mécanisme de toxicité semble découler de l'interaction entre sélénium et le soufre, particulièrement au niveau des groupes thiols et des ponts disulfures. Il en résulte une formation de DRO qui peut être très importante et cytotoxique [16]. Cette référence à la toxicité a conduit à la fixation de limites de sécurité dans les consommations alimentaires par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Une dose comprise entre 50 à 200 μ g/j est considérée comme sûre, quel que soit le composé utilisé dans la supplémentation [45].

L'élément trace essentiel sélénium, la sélénoprotéine P, conséquences diagnostiques et thérapeutiques

Physiopathologie

Le sélénium plasmatique est incorporé dans deux composés actifs chez le sujet sain :

- la sélénoprotéine P qui représente 55 % du sélénium plasmatique ;
- la glutathion peroxydase, citée plus haut, qui en représente 39 % ;
- le reste (11 %) est inclus sous forme biologiquement non active (sélénométhionine) dans les protéines, (essentiellement l'albumine en raison de sa concentration plasmatique).

Il n'y a pratiquement pas de sélénium libre dans le plasma.

La sélénoprotéine P est une sélénoprotéine très particulière [10,38]. Elle est la seule à avoir plusieurs résidus Secys. Elle peut avoir chez l'homme jusqu'à dix Secys. Synthétisée par le foie, elle a une durée de vie courte de trois à quatre heures dans le plasma en situation normale chez le rat. Son rôle de transport du sélénium biologiquement actif (Secys) est établi, notamment par le modèle de souris *knock out* Sel-P [39]. Sa fonction n'est pas bien connue actuellement. Elle pourrait avoir un rôle de protection de l'endothélium. Elle détoxifie *in vitro* le peroxyde d'hydrogène [46]. Sa fixation sur l'endothélium (au niveau des protéoglycannes à héparine sulfate) pourrait être favorisée par un pH bas et une activation de l'endothélium [46].

Diagnostic

Parmi les patients de réanimation, il existe une diminution du sélénium plasmatique chez les patients en état de *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), particulièrement chez ceux en état de choc septique où il existe une diminution de 40 % de celui-ci [20]. Par ailleurs, on constate chez les patients de réanimation ayant une concentration en sélénium plasmatique inférieure à 0,7 μ mol/l (valeurs de références 0,8–1,2 μ mol/l) une mortalité quatre fois plus élevée, avec trois fois plus de nouvelles défaillances viscérales et de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [20]. Récemment, Sakr et al. ont confirmé que, chez les patients de réanimation chirurgicale, une concentration basse en sélénium plasmatique à l'admission (D1) était associée avec la présence de défaillances viscérales, particulièrement en cas d'infection [29]. Les concentrations les plus basses ont été observées chez les patients en état de choc septique ou de SIRS. La concentration minimale en sélénium plasmatique au cours de l'évolution était corrélée avec la concentration maximale en lactate, le taux de plaquettes minimum, ainsi que le minimum en activité antithrombine et en activité en protéine C. L'analyse par courbe ROC faisait ressortir le SAPS II (aire sous la courbe = 0,903) et la concentration minimale en sélénium (aire sous la courbe = 0,867) comme principaux facteurs de prédiction de la mortalité en réanimation [29].

Il existe des arguments expérimentaux en faveur d'une diminution constante, selon les espèces (mammifères) et très précoce de la sélénémie au cours du choc septique. L'administration de LPS à la dose létale 70 % s'est accompagnée d'une diminution de la sélénémie [47]. De même, nous avons récemment montré dans un modèle de péritonite ovine que la diminution de la sélénémie était précoce [28]. On observe à la quatrième heure une diminution significative de moitié de cette concentration, alors que dans ce modèle avec un remplissage protocolé, il n'existe pas à la quatrième heure de modifications hémodynamiques qui sont plus tardives.

En ce qui concerne la mesure de la sélénémie, c'est une mesure globale qui indique la quantité d'atomes de sélénium présente dans le plasma, indépendamment du constituant (Sel-P, GPx, séléoalbumine). Pour tester l'hypothèse d'une fixation de la Sel-P sur l'endothélium comme mécanisme de diminution de la sélénémie, nous avons testé, dans

une étude préliminaire, la concentration en Sel-P chez 21 patients de réanimation et sept volontaires sains. La mesure était faite en *western blot*. À l'admission en réanimation, nous avons observé une diminution significative de 70 % chez les dix patients atteints d'un état de choc septique ($n=7$) ou d'un SIRS avec défaillances viscérales ($n=3$), par rapport aux autres patients de réanimation et aux volontaires sains [26]. Nous n'avons pas observé de diminution significative de la GPx chez ces dix patients par rapport aux autres patients et aux volontaires sains. De plus, avant leur décès, la sélénoprotéine P était significativement plus basse chez les trois patients décédant des suites de leur état de choc septique que les chez les trois patients non atteints de choc septique ou de SIRS sévère. Cette différence était significative malgré le faible nombre de patients [48].

Tout récemment, la réalisation d'un dosage de type Elisa chez des patients en sepsis a été rapportée. Chez 60 patients de réanimation atteints de sepsis (non individualisés) et 318 volontaires sains, il a été constaté une diminution significative de la Sel-P chez les patients de réanimation atteints de sepsis (médiane 1,1 ; range 0,75–1,51) comparé aux volontaires sains (médiane 3,04 mg/l, range 2,6–3,4) ($p < 0,0001$). Cela correspond à une diminution de 64 % de la Sel-P chez ces patients [27].

Dans leur discussion sur les mécanismes et l'efficacité de l'apport de sélénite de sodium lors de l'essai SIC, Angstwurm et al. estiment que cet apport aurait pu induire une synthèse hépatique accrue de Sel-P. Celle-ci aurait entraîné une protection de l'endothélium [23].

D'autres études sont nécessaires pour préciser le mécanisme de la diminution de la sélénoprotéine P, son rôle dans la protection de l'endothélium, de la microcirculation et tester sa capacité d'être un marqueur précoce du sepsis sévère et des défaillances viscérales avant leur constitution clinique, en relation avec cette souffrance de l'endothélium et de la microcirculation.

Thérapeutique à visée nutritionnelle

Compte tenu de l'augmentation du stress oxydant et de la diminution de la séléniémie, chez les patients de réanimation en état de choc septique ou en inflammation généralisée, un apport augmenté en ETE sélénium est logique. De fait, de nombreuses études de supplémentation ont été réalisées chez les patients de réanimation et regroupées dans deux méta-analyses [6,49]. La méta-analyse d'Avenell et al. ne retrouve pas d'effet bénéfique de l'apport en sélénium. En revanche, la méta-analyse d'Heyland et al. conclut à une tendance à la diminution de la mortalité chez les patients de réanimation recevant un apport accru en sélénium (RR 0,59, 95 % CI 0,32–1,08, $p=0,09$).

Étant donné la chaîne de réaction mise en cause dans la détoxification des DRO et particulièrement des peroxydes (Fig. 1), il a été proposé d'apporter précocement des apports nutritionnels accrus multiples : en vitamines antioxydantes (Vit E, Vit C) et en ETE impliqués dans la défense contre le stress oxydant (Se, Zn, Cu) [18] ; ainsi que de limiter les apports en fer [50] (Fig. 2). Chez des patients brûlés et polytraumatisés, Berger a conduit depuis 30 ans une succession d'études montrant un bénéfice de cette approche. Les principales études sont indiquées dans le Tableau 2.

Récemment, le regroupement de deux études randomisées chez des patients brûlés ($n=41$) a permis de montrer une diminution significative des pneumopathies nosocomiales (13 épisodes versus six, $p=0,023$) chez les patients recevant un apport d'ETE antioxydants (Se, Zn, Cu), dont le sélénium (315 et 380 $\mu\text{g}/\text{j}$), pendant huit et 21 jours, par rapport aux autres patients [51].

Une étude de grande ampleur est réalisée au Canada sur cette approche et devrait permettre de répondre à cette question de l'intérêt d'un apport nutritionnel accru en vitamines et ETE antioxydants (ClinicalTrials.gov identifier : NCT00133978). Les composés et les doses administrés dans le groupe traité sont par voie parentérale : sélénium 500 μg et, par voie entérale : sélénium 300 μg , ainsi que zinc 20 mg, β -carotène 10 mg, vitamine E 500 mg, vitamine C 1,500 mg et glutamine [52].

Il existe donc des arguments en faveur d'un apport nutritionnel accru en polyéléments trace, dont le sélénium, et en vitamines antioxydantes chez les patients de réanimation [18,36]. L'apport en sélénite de sodium seul sera abordé dans le prochain chapitre.

Composés séléniés : oxydants

Toxicité – pharmacologie

Les composés séléniés ont été initialement identifiés comme des composés toxiques et cette toxicité a été largement étudiée chez les animaux de ferme et en laboratoire. Certaines plantes concentrent le sélénium (comme mécanisme de protection du soufre dans les terres riches en soufre et sélénium). Dans l'alimentation du bétail, la dose de composés séléniés et de sélénium ingérée peut alors atteindre des niveaux très importants. Cela correspond aux cas d'intoxication décrits par Marco Polo. Nous avons vu que le mécanisme de cette toxicité est à rapprocher de l'interaction entre soufre et sélénium avec une libération de DRO.

Le sélénite de sodium a été particulièrement étudié, probablement du fait que c'est un réactif de laboratoire relativement facile à obtenir. La dose létale minimale (DLmin), pour une injection par voie intraveineuse, se situe entre 1,5 et 3 mg/kg chez le chien, le chat, le lapin et le rat [17]. Elle semble plus faible chez le mouton. La dose létale minimale chez le mouton est de 0,7 mg/kg avec une marge de sécurité faible. La mortalité est ainsi de 0 % pour 0,6 mg/kg, pour basculer à 100 % à 0,8 mg/kg, la rapidité du décès étant plus grande pour les doses les plus importantes [53]. La DLmin n'est pas connue avec précision chez l'homme, mais semble du même ordre de grandeur (1 à 3 mg/kg) au vu des rares cas d'intoxication aiguë ou d'empoisonnement [15,17,54]. Cela place le sélénite de sodium à un niveau de toxicité proche de celui de l'arsenic, avec un tableau clinique d'intoxication présentant des similitudes [54]. Toutefois, cette toxicité n'est connue que chez l'animal sain et il n'y a pas d'étude décrivant l'évolution de cette toxicité dans la situation particulière du choc septique. Nous avons constaté que la toxicité du sélénite de sodium était accrue chez le rat LPS [55].

Chez l'homme, comme chez l'animal, l'intoxication aiguë par voie entérale entraîne initialement des signes

Tableau 2 Études de Berger et al. (méta-analyse de Heyland et al. [6]).

Études	Année	Patients inclus	Traitement sélénium ^a	n	Mortalité (%)		Poids (%)
					Se	Ctrl	
[65]	1998	Brûlure > 30 % SCB	160 µg/j Se + (Cu, Zn)	20	10	0	3,9
[66]	2001a	ISS > 15, deux parties du corps < 24 heures de la brûlure	500 µg/j Se IV perfusion lente cinq jours ± AT, Zn	32	22	8	7,2
[67]	2001b	—	—	—	0	8	3,8
[68]	2002	Brûlure > 20 % SCB	370 µg/j + (Cu, Zn)	17	11	13	5,4

^a Doses exprimées en sélénium selon la quantité de sélénite administrée; Cu: cuivre; Zn: zinc; AT: α -tocophérol; n: nombre de patients; SC: surface corporelle brûlée; ISS: *injury severity score*; IV: intraveineuse; Se: groupe supplémenté en sélénium; Ctrl: groupe témoin (adapté de [22]); Poids: poids dans la méta-analyse de Heyland et al.

gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements incoercibles) probablement par cytotoxicité sur les cellules intestinales à renouvellement rapide et des troubles neurologiques (fatigabilité majeure). Le décès va survenir par œdème aigu pulmonaire et par état de choc réfractaire [15,54]. La cardiomyotoxicité du sélénite de sodium ainsi qu'une toxicité rénale et hépatique ont été aussi décrites. Les possibilités thérapeutiques dans ces intoxications sont limitées, mal connues actuellement. Il a été proposé l'utilisation de chélateur des métaux ou l'hémodialyse. En revanche, autant la toxicité est aiguë, autant la récupération est rapide en l'absence de décès. Les cas d'intoxications aiguës d'évolution favorable objectivent une symptomatologie de 24 à 48 heures. Cela est probablement lié à l'incorporation rapide de l'atome de sélénium des composés sélénés dans les enzymes sélénés antioxydants. Il est difficile de faire cliniquement la différence entre la toxicité du sélénium et la symptomatologie du choc septique [15,22,54].

L'intoxication chronique a été elle bien étudiée chez l'homme [56]. Il a été ainsi établi des seuils précis [56]. L'apport recommandé quotidien est d'environ 50 µg. Entre 50 et 200 µg, quel que soit le composé, l'ingestion semble sans danger et pourrait être bénéfique. La dose maximale (*tolerable upper intake level* [UL]) est de 400 µg/j. La toxicité chronique commence à apparaître pour des ingestions de 800 µg/j (*low adverse effect level* [LOAEL]). La toxicité est considérée comme étant en rapport avec l'effet oxydant des composés sélénés. De ce fait, un apport au-delà de 400 µg, en situation de stress oxydant comme le choc septique, demande une démonstration pharmaceutique.

Les composés sélénés ont fait précocement l'objet d'attention et ont un regain d'intérêt en cancérologie en raison de leur cytotoxicité. À la phase aiguë du choc septique, on pourrait assimiler les cellules immunitaires et phagocytaires hyperactivées à une tumeur hématologique aiguë bénigne dont il serait intéressant de réduire l'activité [22]. In vitro, on constate que la toxicité du sélénite de sodium s'exerce préférentiellement sur des cellules détachées, plutôt que sur les cellules jointives [16]. Le sélénite de sodium peut également inhiber l'adhésion cellulaire (action sur les ponts disulfures). Par ailleurs, autant l'augmentation du degré d'oxydation entraîne l'activation de voies pro-inflammatoires au niveau du cytoplasme, autant l'inverse a pu être observé au niveau du noyau. Par une action sur le gel hydrique périgénomique, il est possible de modifier

l'expression génomique. En effet, la fixation du NF- κ B sur l'ADN au niveau de Jun et Fos fait intervenir des ponts disulfures. In vitro, Kim et Stadman ont montré que l'adjonction de sélénite de sodium en concentration croissante aboutissait à partir de 5 µmol/l à une inhibition de l'induction de la NO synthase inductible par le TNF α [57]. Cette inhibition est probablement le fait de la formation d'adduits RS—Se—SR. Dans un modèle cellulaire, l'inhibition était complète pour une concentration de 100 µmol/l. Cette inhibition est réversible par l'addition d'un composé riche en thiols. À cette concentration, il n'a pas été observé de toxicité cellulaire. Cette expérimentation a été validée in vivo dans un modèle d'asthme aigu chez la souris [58].

Intérêt thérapeutique

Récemment deux études multicentriques randomisées en double insu, sélénite de sodium contre placebo, ont été publiées: *selenium in intensive care* (SIC) et sélénium en réanimation dans le traitement des états de choc septique (SÉRÉNITÉ) [23,24]. Elles ont inclus respectivement 249 et 60 patients. Leurs résultats sont différents [30]. En intention de traiter (n=238, 60, respectivement), la mortalité à 28 jours est ainsi diminuée de 10,3 % pour SIC et strictement identique pour SÉRÉNITÉ. Ces deux études ont inclus des patients très semblables en termes d'âge (65–67 ans), de sex-ratio homme–femme (68–64 %), d'index de masse corporelle (27–27) et d'infection (pneumopathies 64–65 %, péritonites 24–13 %). Il existe des différences en termes de pathologies sous-jacentes. La proportion de patients atteints de cancer est de 21–7 %, respectivement. La proportion de diabète et d'insuffisance rénale rapportée dans l'étude SIC semble élevée: 62 et 48 %. Elle est de 20 et 7 % dans l'étude SÉRÉNITÉ. La proportion de pathologie cardiovasculaire est de 76 et 68 %, respectivement. Les indices de gravité sont APACHE III 92 ± 20 et LOD 8 ± 3, versus SAPS II 66 ± 20 et SOFA 12 ± 3. La mortalité à 28 jours dans les groupes placebo est de 50 et 45 %, respectivement. La dose et la modalité d'administration diffèrent entre les deux études. La dose administrée au cours de l'étude SIC a été précisée récemment en raison d'une confusion entre milligramme de sélénium de sodium et milligramme de sélénium [59]. Pour mémoire, le poids moléculaire du sélénite de sodium (Na₂SeO₃) est environ le double de celui du sélé-

Tableau 3 Tableau de correspondance.

Masse atomique du sélénium (Se) : 78,9	78,9 g/mol 1 μg = 0,013 μmol
Sélénite de sodium (Na_2SeO_3)	172,9 g/mol
Sélénium total	1 \pm 0,15 $\mu\text{mol/l}$ (incorporé dans les protéines)
GPx-3	260 à 340 nmol/l correspondent à environ 26 mg/l
Sel-P	40 à 80 nmol/l correspondent à environ 5–6 mg/l
Il n'y a quasi pas de sélénium libre dans le plasma	

GPx : glutathion peroxydase [69] ; Sel-P : sélénoprotéine P (Sel-P contient jusqu'à dix sélénocystéines) [38,70]. Sont indiqués les valeurs de références (adapté de [22]).

niem (Se) et celui du sélénite de sodium pentahydraté le triple ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), voir le [Tableau 3](#).

Au vu de ce qui a été précisé dans la réponse des auteurs, la dose administrée dans l'étude SIC a été de 1 mg de sélénite de sodium en bolus de 30 minutes suivi de 1 mg/j de sélénite de sodium en continu. Dans l'essai SÉRÉNITÉ, une dose plus importante a été donnée, mais en administration continue d'emblée : sélénite de sodium correspondant à 4 mg de sélénium sur les 24 premières heures, puis 1 mg/j pendant neuf jours [24]. La dose totale de sélénium donnée pour un patient survivant est, au vu de la réponse des auteurs, de 7,6 mg pour l'essai SIC et de 13 mg/j pour l'essai SÉRÉNITÉ. Ces doses sont à comparer avec le contenu en sélénium de l'organisme chez un adulte (20–40 mg) [40]. Il est probable que l'administration du sélénite de sodium ait été un peu plus précoce de quelques heures lors de l'essai SIC par rapport à l'essai SÉRÉNITÉ. Lors de l'essai SÉRÉNITÉ, la preuve de l'infection était en effet demandée ainsi que la nécessité d'une intubation-ventilation et une résistance aux catécholamines (classe 4 pour la défaillance cardiovasculaire). Comme nous l'avons vu le résultat semble différent, bien que la différence de mortalité n'ait pas été significative en intention de traiter dans l'essai SIC [23]. Il n'est, par ailleurs, pas rap-

porté d'amélioration en termes de défaillance viscérale dans l'essai SIC. Par ailleurs, le point décisionnel dans l'essai SÉRÉNITÉ n'était pas la mortalité, mais le temps de sevrage en catécholamines qui est strictement identique dans les deux groupes. La survie a été suivie pendant un an dans l'essai SÉRÉNITÉ sans constater de différence. Lors de l'essai SÉRÉNITÉ, il avait été décidé une administration continue à la dose maximale acceptable en essai (Olson), car la toxicité du sélénite de sodium est liée à sa concentration. La réalisation d'un bolus a pu permettre d'obtenir des concentrations oxydantes de sélénite de sodium, bien que cela ne semble pas en avoir été l'objectif.

De fait, si l'on observe les résultats des études utilisant le sélénite de sodium seul dans la méta-analyse de Heyland et al. ([Tableau 4](#)), on constate que les études de Zimmerman et al. et de Kuklinski et al. qui obtiennent des réductions de mortalité importantes semblent utiliser une administration initiale en bolus [19,71]. D'autres études ont été publiées avec une administration en continu et n'ont pas retrouvé de bénéfice à l'apport en sélénite de sodium [60,61]. On peut rajouter à ces études deux autres uniquement publiées sous forme d'abstract [62,63].

Pour étudier l'importance d'un pic initial en sélénite de sodium, une étude a été réalisée par le Dr Zhen Wang dans l'équipe de J.-L. Vincent et par Pierre Van Antwerpen dans l'équipe du Pr J. Nève sur le plan biochimique. Ces résultats ont été publiés uniquement sous forme d'abstract et présentés au congrès de la Société de réanimation américaine (SCCM) cette année [22,64]. Il s'agissait d'un modèle de péritonite par injection de selles autologue chez la brebis ventilée et recevant un remplissage protocolé selon un cathétérisme droit et artériel. L'étude a été réalisée chez 21 brebis (sept dans le groupe bolus avec une administration initiale en intraveineuse directe puis en continu ; sept avec une administration en continu d'une dose équivalente et sept animaux témoins). On constate des améliorations uniquement dans le groupe bolus : retard de cinq heures de l'augmentation de la concentration en lactate ($p < 0,05$), amélioration de la fonction cardiaque et retard du collapsus de quatre heures ($p < 0,05$), ainsi qu'un allongement significatif du temps de survie.

Tableau 4 Études réalisées en Allemagne (méta-analyse de Heyland et al. [6]).

Études	Année	Patients inclus	Traitement NaSe ^a	n	Mortalité (%)		Poids (%)
					Se	Ctrl	
[71]	1991	Pancréatite aiguë	Bolus ? 500 μg , 100 $\mu\text{g/j}$ cinq jours	17	0	89	4,98
[19]	1997	SIRS + DMV APACHE II > 15	Bolus 1 mg + 1 mg/j perfusion continue pendant 15 jours	40	15	40	51
[72]	1999	Sepsis + APACHE II \geq 15 dans les 24 heures (principalement pneumopathies ?)	535 μg 3j, 285 μg 3j, 155 μg 3j	42	33	52	24

^a Doses exprimées en sélénite de sodium (ref. articles) ; NaSe : sélénite de sodium ; n : nombre de patients ; Se : groupe recevant du sélénite de sodium ; Ctrl : groupe témoin ; SIRS : *systemic inflammatory response syndrome* ; DMV : défaillance multiviscérale (adapté de [22]) ; Poids : poids dans la méta-analyse de Heyland.

Ces résultats sont encourageants, mais d'autres expérimentations sont encore nécessaires avant de préconiser l'usage thérapeutique d'un composé sélénié, comme le sélénite de sodium, en bolus chez l'homme. En effet, la toxicité aiguë des composés sélénés oxydants, comme le sélénite de sodium, incite à la prudence et le mécanisme d'action du sélénite n'est pas encore tout à fait élucidé. Il agirait dans ce cas comme une chimiothérapie cytotoxique sur l'équivalent d'une tumeur hématologique aiguë bénigne. De plus, par l'incorporation de l'atome de sélénium dans les enzymes sélénées antioxydantes, ce médicament cytotoxique oxydant deviendrait secondairement son propre antidote.

Conclusion

Le stress oxydant (radicaux libres, DRO), a une importance triple dans la physiopathologie du choc septique. Les composés oxydants interviennent, notamment :

- comme bactéricides ;
- comme cytotoxiques ;
- plus encore ils modulent le fonctionnement cellulaire.

Cela serait particulièrement important au niveau de l'endothélium de la microcirculation.

L'atome de sélénium a, dans l'organisme, un rôle antioxydant. Cet élément trace essentiel est incorporé dans un acide aminé, la sélénocystéine. Il est indispensable au fonctionnement des enzymes anti-oxydants sélénés, dont la fonction est capitale chez les mammifères. Le Se n'est pas libre dans le plasma. Chez le sujet sain, le Se est présent pour 55% dans sélénoprotéine P. Cette sélénoprotéine se fixerait sur l'endothélium activé pour le protéger. Ce mécanisme pourrait être à l'origine de la diminution très précoce de la séléniémie au décours de choc septique. D'autres études sont nécessaires pour préciser dans le choc septique l'intérêt du dosage plasmatique de la Sel-P comme marqueur précoce de l'altération de la microcirculation.

En revanche, les composés sélénés non organiques sont oxydants et peuvent être des poisons puissants. La toxicité du sélénite de sodium est comparable à celle de l'arsenic et est mal connue dans le cadre du sepsis. L'aspect oxydant des composés sélénés pourrait avoir un intérêt paradoxal dans le traitement du choc septique, si l'on considère celui-ci comme une pathologie hématologique aiguë où il conviendrait de réduire l'activité des cellules phagocytaires circulantes. Un composé sélénié oxydant comme le sélénite a l'avantage d'avoir une action transitoire, car l'incorporation de son atome de sélénium induit rapidement la synthèse d'enzymes sélénés antioxydants.

Chez les patients de réanimation en état de choc septique et apparenté, il convient d'apporter précocement 50 à 200 μg de sélénium par jour. À cette dose, l'apport en Se est considéré sans danger quel que soit le composé et la voie d'administration. Cet apport sera volontiers associé à d'autres ETE (Zn, Cu) et aux vitamines antioxydantes (Vit E, Vit C). Un apport plus important de 200 à 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ est peut-être bénéfique, notamment pour améliorer l'immunité et prévenir les pneumopathies nosocomiales. Une dose journalière de 400 μg correspond à la dose maximale journalière tolérée (UL) en alimentation. Une étude de grande ampleur

en réanimation teste actuellement si un apport encore plus élevé de 900 $\mu\text{g}/\text{j}$ en association avec Zn, Cu, vit E, Vit C et glutamine serait bénéfique. Cette dose de 900 μg correspond à la dose où, en nutrition, on constate les premiers effets secondaires (LOAEL).

L'administration de doses journalières de Se, particulièrement sous la forme du composé oxydant sélénite de sodium, au-delà de l'UL et plus encore de la LOAEL reste du domaine de la recherche. En effet, l'utilisation des propriétés oxydantes de ce composé sélénié revient à générer un pic d'oxydation transitoire dans le compartiment sanguin, aboutissant en réaction à une réduction de l'inflammation. Cela est particulièrement intéressant dans le cadre du choc septique où le stress oxydant semble avoir un rôle majeur. Les résultats conjoints de deux études multicentriques récentes et d'essais animaux, suggèrent que l'administration paradoxale de composés sélénés non organiques, comme le sélénite de sodium, en forte dose et en bolus, pourrait être une voie thérapeutique nouvelle du choc septique. Cela nécessite d'être davantage explorée. Mais beaucoup de questions, notamment sur la marge de sécurité, doivent être résolues par des études animales et cliniques avant qu'un composé sélénié ne puisse être délivré comme un médicament du choc septique.

Les auteurs et particulièrement le Dr Forceville, remercient le Dr Alain Combes et M. François Thuillier pour leur aide constante, ainsi que la SRLF et la Société francophone d'étude et de recherche sur les éléments toxiques et essentiels (SFERETE) pour leur attribution de leur label pour l'essai SÉRÉNITÉ et Mme Jeannette de Vigan pour la rédaction de l'abstract.

Références

- [1] Goulon M. La réanimation (naissance et développement d'un concept). Paris: Éditions Maloine; 2004.
- [2] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303–10.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):296–327.
- [4] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol* 2007.
- [5] De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007;11(5):R101.
- [6] Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31(3):327–37 [Epub 2004 Dec 17].
- [7] Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl. 5):S271–9.
- [8] Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med* 2006;40(3):398–406.
- [9] Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 2003;90(2):221–32.
- [10] Brigelius-Flohe R, Banning A, Schnurr K. Selenium-dependent enzymes in endothelial cell function. *Antioxid Redox Signal* 2003;5(2):205–15.

- [11] Neve J, Vertongen F, Molle L. Selenium deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14(3):629–56.
- [12] Levander OA, Beck MA. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol Trace Elem Res* 1997;56(1):5–21.
- [13] Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol* 2002;22(11):3565–76.
- [14] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356(9225):233–41.
- [15] Spiller HA, Pfieler E. Two fatal cases of selenium toxicity. *Forensic Sci Int* 2007;171(1):67–72.
- [16] Stewart MS, Spallholz JE, Neldner KH, Pence BC. Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis. *Free Radic Biol Med* 1999;26(1–2):42–8.
- [17] Olson OE. Selenium toxicity in animals with emphasis on man. *Int J Toxicol* 1986;5(1):45–69.
- [18] Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005;24(2):172–83.
- [19] Zimmermann T, Albrecht S, Kühne H, Vogelsang U, Grützmann R, Kopprasch S. Selensubstitution bei Sepsispatienten. *Medizinische Klinik* 1997;92(Suppl. 3):3–4.
- [20] Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26(9):1536–44.
- [21] Novelli GP. Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacol* 1997;48(4):517–27.
- [22] Forceville X, Van Antwerpen P. Selenocompounds and selenium: a biochemical approach to sepsis. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2008. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 454–69.
- [23] Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in intensive care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(1):118–26.
- [24] Forceville X, Laviolle B, Annane D, Vitoux D, Bleichner G, Korach JM, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007;11(4):R73.
- [25] Forceville X. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock patients a placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center phase II study – selenium and sepsis. *J Trace Elem Med Biol* 2007;21(Suppl. 1):62–5.
- [26] Forceville X, Moster V, Vitoux D, Plouvier E, Lahilaire P, Combes A. Early marked selenoprotein p decrease in severe inflammatory and septic patients. 1st international festem congress on trace elements and minerals in medicine and biology. Italie: Venise; 2001.
- [27] Hollenbach B, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A, Kohrle J, et al. New assay for the measurement of selenoprotein P as a sepsis biomarker from serum. *J Trace Elem Biol* 2008;22(1):24–32.
- [28] Forceville X, Van Antwerpen P, Zhen W, Moreau P, Pignarelli M, Nève J, et al. Diminution précoce de la concentration en sélénium plasmatique lors d'un état de choc sur péritonite (modèle de brebis ventilée). *Réanimation* 2008;17(1):S158.
- [29] Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007;98(6):775–84.
- [30] Vincent JL, Forceville X. Critically elucidating the role of selenium. *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21(2):148–54.
- [31] Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford university Press; 1999.
- [32] Forceville X, Vitoux D. Selenium et sepsis. *Nutr Clin Metab* 1999;13:177–86.
- [33] Touati D, Jacques M, Tardat B, Bouchard L, Despied S. Lethal oxidative damage and mutagenesis are generated by iron in delta fur mutants of *Escherichia coli*: protective role of superoxide dismutase. *J Bacteriol* 1995;177(9):2305–14.
- [34] Mertz W. The essential trace elements. *Science* 1981;213(4514):1332–8.
- [35] Favier A. Les oligoéléments en nutrition humaine. In: Doc L-T, editor. *Les oligoéléments en médecine et biologie*. Paris: Chappuis, Philippe – SFERETE; 1991. p. 41–75.
- [36] Forceville X. Sélénium, zinc et autres éléments traces chez le patient de réanimation. In: Pourriat J-L, Martin C, editors. *Principes de réanimation chirurgicale*. Rueil-Malmaison: ARNETTE; 2005. p. 824–33.
- [37] Hatfield DL, Bm J, Gv N. selenium. 2nd ed. New York: Springer Science+ Business Media LLC; 2006.
- [38] Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005;25:215–35.
- [39] Schomburg L, Schweizer U, Kohrle J. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cellular Mol Life Sci* 2004;61(16):1988–95.
- [40] Neve J, Théron P. Le sélénium. In: Chappuis P, editor. *Les oligoéléments en médecine et en biologie*. Paris: Technique et Documentation Lavoisier; 1991. p. 425–53.
- [41] Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* 2003;300(5624):1439–43.
- [42] Brigelius-Flohe R, Friedrichs B, Maurer S, Schultz M, Streicher R. Interleukin-1-induced nuclear factor kappa B activation is inhibited by overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in a human endothelial cell line. *Biochem J* 1997;328(Pt 1):199–203.
- [43] Kayanoki Y, Fujii J, Islam KN, Suzuki K, Kawata S, Matsuzawa Y, et al. The protective role of glutathione peroxidase in apoptosis induced by reactive oxygen species. *J Biochem (Tokyo)* 1996;119(4):817–22.
- [44] Nomura K, Imai H, Koumura T, Kobayashi T, Nakagawa Y. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochem J* 2000;351(Pt 1):183–93.
- [45] Martin A. Sélénium. In: France Csdhpd, ed. *Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux: technique et documentation*; 1996. p. 35–61.
- [46] Arteel GE, Mostert V, Oubrahim H, Briviva K, Abel J, Sies H. Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration. *Biol Chem* 1998;379(8–9):1201–5.
- [47] Forceville X, Chancerelle Y, Agay D, Ducros V, Laporte F. At moderately high level, sodium selenium seems to decrease mortality in lipopolysaccharide rat model. *Intensive Care Med* 2004;30(S1):S110.
- [48] Forceville X, Moster V, Vitoux D, Plouvier E, Lahilaire P, Thuillier F. Prolonged selenoprotein P decrease in severe inflammatory and septic patients. VIth international society for trace elements in humans (ISTERH); 2002 septembre 2001, reported september 2002; Québec city, Canada; 2002.
- [49] Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4). CD003703.
- [50] Forceville X, Plouvier E, Claise C. The deleterious effect of hemic iron in transfused intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2002;30(5):1182–3.
- [51] Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioloro RL, Revelly J-P, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major

- burns by trace element supplementation – aggregation of two randomised trials. *Critical Care* 2006;(10):R153.
- [52] Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, Muscedere J, Drover J, Suchner U, et al. REducing deaths due to oxidative stress (the REDOXs study): rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65(3):250–63.
- [53] Blodgett DJ, Bevil RF. Acute selenium toxicosis in sheep. *Vet Hum Toxicol* 1987;29(3):233–6.
- [54] Carter RF. Acute selenium poisoning. *Med J Aust* 1966:525–8.
- [55] Forceville X, Chancerelle Y, Agay D, Ducros V, Laporte F. At very high level, selenium toxicity increase in lipopolysaccharide rat model. *Intensive Care Med* 2004;30(S1):S110.
- [56] Selenium. In: Panel on dietary antioxidants and related compounds, and surlon, interpretation and uses of dietary reference intakes at, of scotse, dietary reference intakes fanb, Institute of Medicine, ed. *Dietary reference intakes for vitamine C, vitamine E, selenium and carotenoids*. Washington: National Academy of sciences; 2000. p. 284–324.
- [57] Kim IY, Stadtman TC. Inhibition of NF-kappaB DNA binding and nitric oxide induction in human T cells and lung adenocarcinoma cells by selenite treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(24):12904–7.
- [58] Jeong DW, Yoo MH, Kim TS, Kim JH, Kim IY. Protection of mice from allergen-induced asthma by selenite: prevention of eosinophil infiltration by inhibition of NF-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002;277(20):17871–6.
- [59] Forceville X. The need for precise dose information of sodium selenite in the SIC study and rectification of GPx-3 plasma concentration. *Crit Care Med* 2008;36(2):656–7, author reply 7.
- [60] Lindner D, Lindner J, Baumann G, Dawczynski H, Bauch K. Investigation of antioxidant therapy with sodium selenite in acute pancreatitis. A prospective randomized blind trial. *Med Klin (Munich)* 2004;99(12):708–12.
- [61] Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007;26(1):41–50.
- [62] Kazda A, Brodska H, Valenta J, Vinglerova M, Hendl J, Stach Z, et al. Selen and ist substitution in critically ill. *Crit Care* 2006;10(S1):S79.
- [63] Kiessling AH, Isgro F, Skuras JA, Kammerer I, Lehmann A, Saggau W. Selenium application in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2006;32(S1):S89.
- [64] Wang Z, Forceville X, Pignarelli M, Van Antwerpen P, Nève J, Vincent JL. High bolus dose of sodium selenite prolongs survival in an ovine model of septic shock. In: *SCCM's 37th Critical Care Congress*, ed. Hawaï; 2008.
- [65] Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Wardle C, Wiesner L, Schindler C, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):365–71.
- [66] Berger MM, Reymond MJ, Shenkin A, Rey F, Wardle C, Cayeux C, et al. Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis: a placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2001;27(1):91–100.
- [67] Berger MM, Baines M, Chioléro RL, Wardle CA, Cayeux C, Shenkin A. Influence of early trace element and vitamin E supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. *Nutr Res* 2001 16 octobre 2000;21:41–54.
- [68] Berger MM, Baines M, Wardle CA, Cayeux C, Chioléro RL, Shenkin A. Trace element supplements modulate tissue levels, antioxidant status and clinical course after major burns-preliminary results. *Clin Nutr* 2002;21(Suppl.):66.
- [69] Rush JW, Sandiford SD. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. *Clin Biochem* 2003;36(5):345–51.
- [70] Mostert V. Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch Biochem Biophys* 2000;376(2):433–8.
- [71] Kuklinski B, Buchner M, Schweder R, Nagel R. Acute pancreatitis-a "free radical disease". Decrease of lethality by sodium selenite (Na₂SeO₃) therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1991;46:145–9.
- [72] Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27(9):1807–13.