

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE LIMOGES

Année 2007

Thèse N° 3333 /A

**SELENIUM
ET
CANCER DE LA PROSTATE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

Le 25 septembre 2007 à Limoges

par

Laure ROUSSEAU

née le 22 Novembre 1978 à La Châtre (Indre)



JURY

Monsieur Habrioux, Professeur d'Université.....Président

Madame Delage, Professeur d'Université.....Juge

Monsieur Grand, Pharmacien.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur CHULIA Dominique

Monsieur COMBY Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE – CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE – CHIMIE MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFRUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE – BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE – MATHEMATIQUES INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELABASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE – BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE – CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE – ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE – CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES – INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. le Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

Remerciements

A Monsieur le professeur Gérard Habrioux,
Professeur de biochimie fondamentale
Faculté de Pharmacie de Limoges

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté la présidence de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le professeur Christiane Delage,
Professeur de chimie générale - chimie minérale
Faculté de Pharmacie de Limoges

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté d'être directeur de cette thèse et
membre de ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour vos conseils et pour le
temps que vous m'avez consacré.

A Monsieur Jean-Claude Grand,
Pharmacien d'officine
Limoges

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté d'être membre de ce jury.
En remerciement de votre accueil et de votre gentillesse. Soyez assuré de ma profonde
considération.

A mes Parents, ma sœur,
Pour votre soutien tout au long de mes études de pharmacie.

A ma tante,
Pour ta présence et tes encouragements permanents.

A mes amis,
Pour les moments inoubliables que nous avons vécus pendant nos études.

A tous ceux que je ne peux citer, et qui m'ont apporté leur aide à un moment ou à un autre jusqu'à ce jour.

Sommaire

INTRODUCTION.....	10
HISTORIQUE.....	12
1^{ERE} PARTIE : LE SELENIUM, UN OLIGOELEMENT ESSENTIEL.....	13
I. Le sélénium dans la classification périodique.....	14
II. Propriétés physicochimiques.....	14
II.1. Propriétés physiques.....	14
II.2. Propriétés chimiques.....	15
III. Le sélénium dans la nature.....	16
III.1. Dans le sol.....	16
III.2. Dans les plantes.....	16
III.3. Dans l'eau.....	16
III.4. Dans l'air.....	17
IV. Apports et besoins en sélénium chez l'Homme.....	19
IV.1. L'alimentation, principale source de sélénium.....	19
IV.2. Niveau des apports et doses journalières recommandées.....	20
V. Métabolisme du sélénium.....	21
V.1. Absorption.....	21
V.2. Transport.....	21
V.3. Distribution.....	22
V.4. Biodisponibilité, métabolisation.....	22
V.5. Elimination.....	22
VI. Fonctions du sélénium dans l'organisme.....	24
VI.1. Le sélénium site actif de la glutathion-péroxydase.....	24
VI.2. Autres sélénoprotéines.....	26
VI.3. Modulation métabolique.....	26
VI.4. Interaction avec les métaux.....	27
VI.5. Action anti-inflammatoire.....	27
VI.6. Action sur le système immunitaire.....	28
VII. Carences en sélénium.....	28
VII.1. La maladie de Keshan.....	28
VII.2. La maladie de Kashin-Beck.....	30
VII.3. La nutrition parentérale.....	30
VIII. Toxicité du sélénium.....	31
VIII.1. Intoxication aiguë.....	31
VIII.2. Intoxication chronique.....	31
IX. Méthodes de mesure du sélénium.....	32
IX.1. Les prélèvements.....	32
IX.2. Principe.....	32
IX.3. Méthodes utilisées en recherche.....	32
IX.4. Méthodes utilisées au laboratoire d'analyse.....	34
X. Le sélénium, un oligoélément essentiel.....	35

2^{EME} PARTIE : LE CANCER DE LA PROSTATE..... 36

I.	Définition.....	37
II.	La prostate.....	37
	II.1. Anatomie.....	37
	II.2. Physiopathologie.....	38
III.	Epidémiologie.....	38
IV.	Facteurs de risque.....	39
	IV.1. Antécédents familiaux.....	39
	IV.2. Ethnie.....	39
	IV.3. Age.....	39
	IV.4. Hormones.....	39
	IV.5. Alimentation.....	39
V.	Clinique.....	40
VI.	Diagnostic.....	40
	VI.1. Les signes de prostatisme.....	40
	VI.2. Le toucher rectal.....	41
	VI.3. Le PSA.....	41
	VI.4. Les biopsies prostatiques.....	42
	VI.5. Bilan d'extension.....	43
	VI.6. Evolution.....	45
VII.	Cancérogenèse.....	46
	VII.1. Généralités sur la cancérogenèse.....	46
	VII.2. Cancérogenèse prostatique.....	48

3^{EME} PARTIE : SELENIUM ET CANCER DE LA PROSTATE..... 49

I.	Etude clinique NPC.....	50
II.	Etudes épidémiologiques.....	51
	II.1. Etude SU.VI.MAX.....	51
	II.2. Etude PRECISE.....	54
	II.3. Etude SELECT.....	55
III.	Mécanismes de l'action anticarcinogène du sélénium.....	57
	III.1. Le sélénium : antioxydant.....	57
	III.2. Action immunostimulante.....	60
	III.3. Action sur le cycle cellulaire.....	61
	III.4. Effets sur la croissance cellulaire.....	62
	III.5. Induction de l'apoptose.....	63
	III.6. Modulation de l'expression des récepteurs aux androgènes.....	65
IV.	La supplémentation en sélénium.....	65
	IV.1. Les formes chimiques du sélénium utilisées pour la supplémentation.....	65
	IV.2. Les spécialités pharmaceutiques contenant du sélénium.....	66
	IV.3. Les compléments alimentaires à base de sélénium.....	68

CONCLUSION.....	75
INDEX DES SCHEMAS.....	76
INDEX DES TABLEAUX.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	78
TABLE DES MATIERES.....	84
ANNEXES.....	87
SERMENT DE GALIEN.....	92

Introduction

Le cancer est un des grands défis de notre époque. Si les traitements ont fait de gros progrès et si pour certaines localisations on observe une diminution de la fréquence, pour d'autres, prostate, sein, poumon, côlon, le nombre de cas est en augmentation constante. Face à ce problème majeur de santé publique, aux enjeux humains mais aussi économiques et sociaux, les pouvoirs publics ont mis en place, en 2003, le Plan Cancer dont l'objectif est de réduire de 20% la mortalité engendrée par cette maladie. Ce plan comporte six chapitres : prévenir, dépister, soigner, accompagner, former, comprendre et découvrir. Les cancers sont des maladies multifactorielles. Dans leur déterminisme interviennent à la fois des facteurs biologiques (prédispositions génétiques), des facteurs liés aux comportements individuels (tabagisme, consommation d'alcool) et des facteurs relatifs à l'environnement au sens large (habitudes alimentaires, exposition au soleil...). Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation a un impact important. Au-delà de l'aspect nutritionnel, elle apporte tout au long de la vie une multitude de composants qui peuvent avoir des effets défavorables (généotoxique, promoteur de tumeurs) ou favorables (détoxifiant, antipromoteur de tumeur). Depuis le début des années 1970, de très nombreux travaux issus de la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique ont cherché à identifier et à préciser le rôle de certains facteurs nutritionnels susceptibles d'intervenir en tant que facteurs de risque, ou au contraire de protection, dans la cancérogenèse. Ainsi il a été clairement établi qu'une alimentation riche en fruits et légumes protège de certains cancers (voies aérodigestives supérieures, poumon, estomac, pancréas, colorectal et vessie). Les mécanismes de cette action ne sont pas complètement élucidés. Plusieurs hypothèses suggèrent que les fruits et légumes contiennent des micronutriments (vitamines et minéraux) et micro-constituants bioactifs (polyphénols) qui interviendraient dans la régulation de systèmes enzymatiques de détoxification des composés cancérogènes. Les vitamines C, E, les caroténoïdes, le zinc et le sélénium semblent être les principaux micronutriments impliqués et font actuellement l'objet de beaucoup d'investigations.

Dans notre travail nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement au sélénium, oligoélément qui fut d'abord connu pour son pouvoir cancérogène et qui se révèle aujourd'hui prometteur dans la prévention de certains cancers. Comme l'a énoncé Paracelse « Tout est toxique. Rien n'est toxique. C'est la dose qui fait le poison ». Ainsi il s'agit de déterminer à quelle dose le sélénium peut être bénéfique dans la prévention de certains cancers ?

Dans la première partie de notre travail nous présenterons le sélénium. Nous verrons quels sont les besoins de l'Homme et où il peut trouver cet élément. Le métabolisme du sélénium nous révélera ensuite que les formes minérales et organiques n'ont pas la même biodisponibilité. Le sélénium est le site actif de la glutathion-péroxydase mais il participe aussi à d'autres fonctions dans l'organisme que nous détaillerons. Une carence pourra engendrer un certain nombre de pathologies dont la plus connue est la maladie de Keshan. Mais un apport massif est tout aussi néfaste et se traduit par un ensemble de symptômes qui seront décrits dans le paragraphe toxicité. Il est donc important de disposer de méthodes permettant de doser cet élément afin de détecter les excès comme les déficits.

La seconde partie sera consacrée au cancer de la prostate. Les données épidémiologiques nous indiquent que dans les pays industrialisés comme la France c'est le deuxième cancer, par ordre de fréquence, après celui du poumon. Les hommes ne sont pas tous égaux face à cette maladie, il existe en effet des facteurs de risque que nous évoquerons. Les signes cliniques ne s'expriment que tardivement et ne sont pas spécifiques. Mais les médecins disposent d'autres examens pour le diagnostic et la caractérisation du stade du cancer : toucher rectal, dosage de PSA, biopsies prostatiques.... Sur le plan clinique on connaît bien les multiples facettes du cancer de la prostate, mais qu'en est-il sur le plan de son mécanisme de développement ?

Dans la troisième partie nous mettrons en évidence la place du sélénium dans la prévention du cancer de la prostate. Quelles sont ses propriétés qui peuvent expliquer son potentiel anticarcinogène ?

Nous reviendrons également sur les conclusions de l'étude SU.VI.MAX dans laquelle les sujets du groupe principe actif ont reçus quotidiennement 100 µg de sélénium et nous présenterons les études en cours.

Enfin nous discuterons de la supplémentation en sélénium.

Historique

Au **XIII^{ème} siècle**, lors de ses expéditions en Chine occidentale, Marco Polo a été le premier à décrire, sans le savoir, les effets néfastes du sélénium. Ses chevaux, qui consommaient sans se méfier une plante du genre astragale, perdaient rapidement leurs sabots et leurs cornes. Il fallu attendre environ 500 ans pour avoir l'explication de ce phénomène étrange. Le sol de la Chine occidentale présentait une teneur en sélénium très élevée, qui était à l'origine de l'action toxique de l'Astragalus (annexe 1).

Mais l'histoire du sélénium ne commence qu'en **1817** lorsque Jons Jacob Berzélius, chimiste suédois, découvre dans les chambres de plomb de son usine de production d'acide sulfurique, un précipité rougeâtre qu'il pensait être un mélange de soufre et de tellure. Après analyse, il s'aperçut qu'il s'agissait en réalité d'un corps voisin du tellure. Songeant alors à la lune, Selênê en grec, satellite de la Terre, le nom de sélénium fut choisi pour désigner ce nouvel élément. Il est présenté comme étant toxique de même que ses composés.

En **1935**, dans le comté de Keshan en Chine, 57 personnes meurent d'une cardiomyopathie congestive. Une étude épidémiologique montre que l'incidence de la maladie est parallèle à l'incidence de pathologies dégénératives (maladies des muscles blancs) observées chez différents animaux, dont l'étiologie est une carence en sélénium.

En **1957** Schwartz et Foltz établissent le rôle essentiel du sélénium chez l'animal grâce à une étude faite sur le rat montrant qu'une carence en sélénium pouvait entraîner des troubles plus ou moins graves touchant les muscles, le cœur ou le foie.

Dans les années **1970**, Whanger et Coll. découvrent la fonction biochimique du sélénium. Il est le cofacteur de la glutathion-péroxydase séléno-dépendante, enzyme intervenant dans la lutte contre l'accumulation des radicaux libres.

En **1978**, Forstrom montre que le site actif de la glutathion-péroxydase est constitué de quatre atomes de sélénium présents sous forme de séléno-cystéine.

Au **début des années 80**, deux équipes mettent en évidence, quasi simultanément, le caractère essentiel du sélénium chez l'Homme, en démontrant la réversibilité des manifestations cliniques attribuées à une carence en cet élément : la dystrophie musculaire (chez un patient en nutrition parentérale totale prolongée) et la cardiomyopathie congestive endémique ou maladie de Keshan en Chine.

Depuis, plusieurs études épidémiologiques et cliniques ont montré qu'il existait une relation inverse entre la fréquence des cancers et les taux plasmatiques de sélénium.

Autrefois considéré comme agent cancérigène, le sélénium semble avoir aujourd'hui retrouvé une place d'honneur.

1^{ère} Partie

Le sélénium, un oligoélément essentiel

Le sélénium, un oligoélément essentiel

Le terme oligoélément vient du grec oligos qui signifie petit. Il définit des éléments présents dans le corps humain à une teneur inférieure à 0,01 % du poids corporel. L'organisme ne sait pas les synthétiser, il devra donc les puiser dans le milieu extérieur.

1. Le sélénium dans la classification périodique [21] [50]

Le sélénium, de symbole Se, appartient au groupe VI B de la classification périodique de Mendeleïev (annexe 2). De masse atomique $78,96 \text{ g.mol}^{-1}$ et de nombre atomique 34, il se situe entre le soufre et le tellure, d'où une certaine similitude avec ces deux éléments au niveau des propriétés physicochimiques. Six isotopes existent à l'état naturel (74, 76, 77, 78, 80 et 82). Le sélénium est un métalloïde bivalent.

2. Propriétés physicochimiques [7] [21] [50]

2.1. Propriétés physiques

Dans la nature, le sélénium est présent sous plusieurs variétés allotropiques*. La forme la plus commune est le sélénium cristallisé gris, d'aspect métallique : il se forme lorsqu'on chauffe aux environs de 100°C l'une des autres variétés. Cette forme a la propriété d'être presque complètement isolante à l'obscurité et de devenir conductrice à la lumière. Sa densité est de 4,8 ; il fond à 217°C et bout vers 685°C en émettant des vapeurs rouge foncé.

Les autres formes du sélénium sont :

- le sélénium vitreux, obtenu par refroidissement brusque du sélénium fondu. C'est un solide brillant, brun foncé, de densité 4,3 ; mauvais conducteur et légèrement soluble dans le sulfure de carbone.
- le sélénium cristallisé rouge qui résulte d'un léger chauffage du sélénium vitreux.
- le sélénium amorphe rouge, précipité en flocons (fleur de sélénium) par réduction de l'acide sélénieux.

* définition en annexe 4.

2.2. Propriétés chimiques

Le sélénium peut accueillir des électrons sur ses orbitales périphériques d'hybridation. Il en résulte de nombreuses propriétés dont l'existence de plusieurs degrés d'oxydation et la tendance à donner des liaisons de coordinance avec de nombreux ligands donneurs d'électrons. Ces groupes ligands sont très nombreux au niveau des acides aminés et surtout des protéines.

Le sélénium existe sous quatre degrés d'oxydation :

- II : séléniure

0 : sélénium élémentaire

+IV : sélénite

+VI : sélérate

Le sélénium est capable de réagir avec de nombreux éléments pour donner des composés présentant une grande analogie avec les composés correspondant du soufre.

Il brûle à l'air avec une flamme bleue, en donnant de l'anhydride sélénieux SeO_2 .

Avec les métaux, il forme des séléniures, isomorphes des sulfures.

Il est attaqué à chaud par l'acide nitrique ; le produit de cette réaction est l'acide sélénieux (H_2SeO_3), dont les sels sont les sélérites. L'oxydation de l'acide sélénieux par un oxydant fort (chlore, brome) conduit à l'acide sélérique H_2SeO_4 dont les sels sont les sélérates.

Dans l'eau, il se comporte comme un diacide faible.

Dans l'organisme, le sélénium est souvent présent sous forme de séléniol (R-SeH) qui est ionisé au pH physiologique ($\text{R-Se}^- = \text{sélénohydrile}$) ou sous forme de séléno-éther (R-Se-R) ainsi que combiné au soufre (R-S-Se-S-R ou R-S-Se-H).

Le tableau, ci après, regroupe les différentes formes naturelles du sélénium.

Formules	Composés
Sélénium métallique : Se	
Sélénium minéral : H_2Se H_2SeO_3 H_2SeO_4 CdSe	Séléniure d'hydrogène Acide sélénieux (sélénite) Acide sélérique (sélérate) Séléniure de cadmium
Sélénium organique : Séléno-amino acides $\text{HSe-CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ $\text{HOOCCHNH}_2\text{-CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ $\text{CH}_3\text{-Se-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	Sélélocystéine Sélélocystine Sélénohomocystine Sélénométhionine
Intermédiaires métaboliques	$\text{CH}_3\text{-Se-CH}_3$ $\text{CH}_3\text{-Se-Se-CH}_3$ $(\text{CH}_3)_3\text{-Se}^+$ Diméthylséléniure Diéthylséléniure Ion triméthylséléniure
Séléno-protéines	Glutathion-peroxydase Glycine réductase Formate réductase
Autres composés :	Acide nicotinique hydroxylase Xanthine déshydrogénase Séléno-propyl t ARN

Tableau 1. Formes chimiques naturelles du sélénium [50].

3. Le sélénium dans la nature [7] [50]

3.1. Dans le sol

Le taux moyen de sélénium dans l'écorce terrestre est de 0,2 µg/g.

On trouve le sélénium généralement en association avec des minerais soufrés, sous forme de séléniure d'Ag, de Pb, d'Hg, de Ni ou dans les roches d'origine volcaniques. Il est présent dans les minerais rares comme la crookésite (séléniure naturel de cuivre et de thallium, parfois argentifère, en cristaux cubiques) et la clausthalite (séléniure naturel de plomb). Les roches sédimentaires quant à elles sont pauvres en sélénium.

Le taux de sélénium est donc très variable d'un sol à l'autre et peut varier de :

0,1 µg/g dans les régions déficientes en sélénium, dites sélénioprives : Nouvelle Zélande, Finlande, Scandinavie, Japon, Chine du Nord,

à 1200 µg/g dans les régions riches en sélénium, dites séléniifères : Venezuela, Chine occidentale, Irlande.

La nature des sols influence la disponibilité du sélénium :

- dans les sols acides, le sélénium est sous forme de sélénite ferrique très peu soluble et non assimilable,
- dans les terres alcalines, le sélénium est oxydé en sélémates, ces ions sont solubles, donc bien assimilables et peuvent donner lieu à des composés organiques du sélénium.

3.2. Dans les plantes

Les disparités observées dans les sols se répercutent sur les végétaux. La teneur en sélénium des plantes est très variable, de 0,01 à 10 000 µg/g. Elle dépend du type de plantes ainsi que de la forme chimique du sélénium présente dans le sol.

Certaines plantes sont accumulatrices de sélénium (*Astragalus machaeranthera*, *Aster atriplex*...) et peuvent être responsables d'intoxication.

Les plantes convertissent les sels de sélénium inorganiques du sol en composants organiques dont la biodisponibilité est bien meilleure pour les animaux et les humains.

3.3. Dans l'eau

La majeure partie du sélénium présent dans les eaux potables est sous forme de sélénium VI, sans doute à cause de la chloration.

Les eaux potables en France contiennent quelques microgrammes de sélénium par litre, voire beaucoup moins ; la valeur maximale autorisée est 10 µg/L. L'eau thermale de La Roche Posay, en renferme en moyenne 50 µg/L, et fait de cette richesse en sélénium un de ses atouts. Dans les mers la concentration moyenne en sélénium est de l'ordre de 0,09 µg/L ; elle est un peu plus élevée dans les mers chaudes telles que la mer morte.

Le taux de sélénium dans les rivières est fonction de la présence ou non de sélénium dans la zone drainée, ainsi que du pH de l'eau. En moyenne la teneur en sélénium est de l'ordre de 0,2 µg/L.

3.4. Dans l'air

La teneur en sélénium de l'air est comprise entre 0,1 et 10 ng/m³. Cette valeur peut augmenter en présence de certaines activités professionnelles : industries d'extraction, de traitement et de raffinage de matériaux contenant du sélénium (les minerais, les ciments, le pétrole...), industries de transformation (verre, céramique, matière plastique, pigment...) ou de reproduction (xérogaphies, photocopies). La limite est fixée à 0,2 mg/m³.

Le schéma suivant représente le cycle du sélénium dans la nature [50].

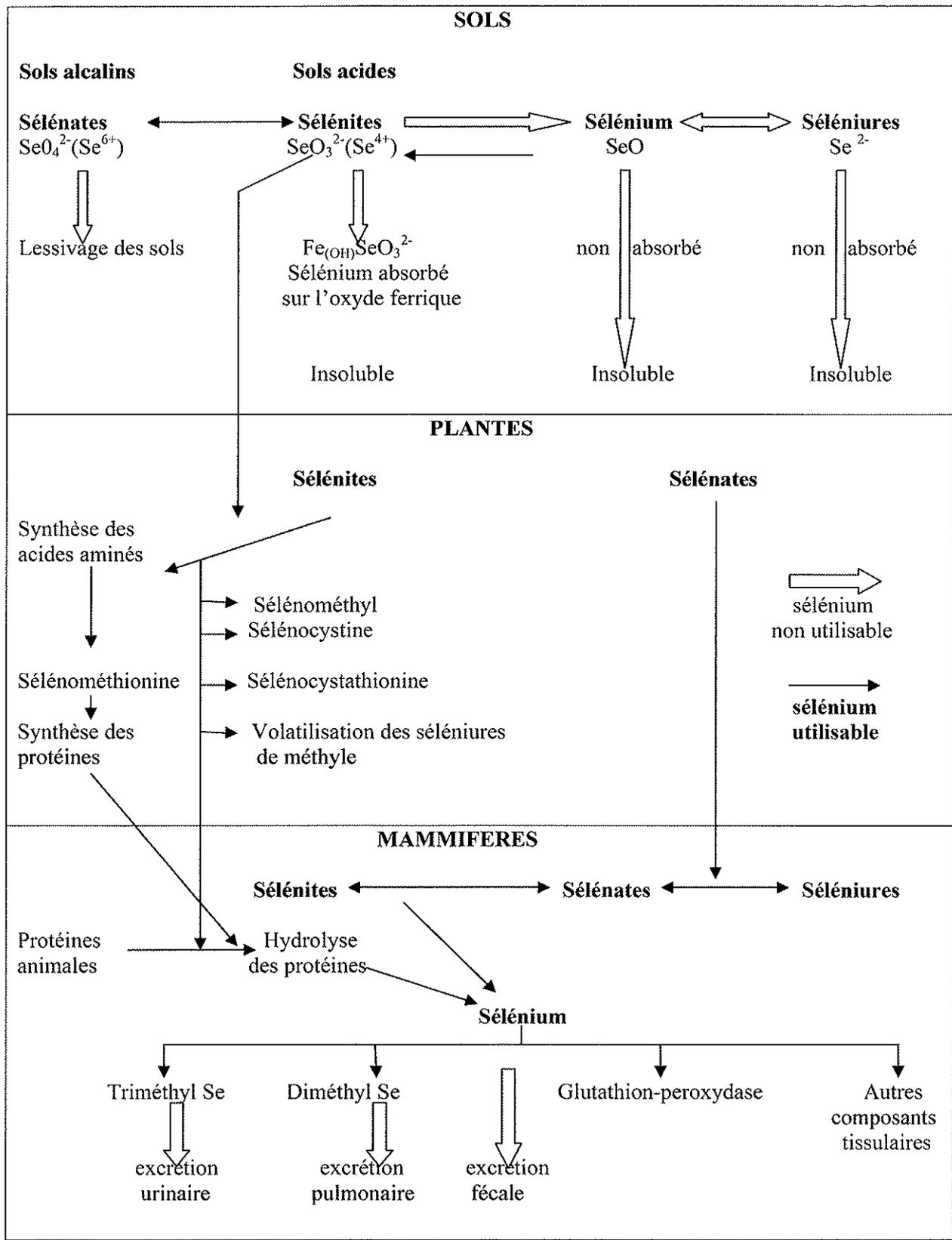


Schéma 1 : Cycle du sélénium dans la nature [50].

4. Apports et besoins en sélénium chez l'Homme [5]

4.1. L'alimentation, principale source de sélénium [7]

La quasi-totalité du sélénium absorbé par l'Homme provient de l'alimentation. Les poissons, les coquillages et les crustacés sont les sources les plus importantes de sélénium ; mais la viande, les produits laitiers et les œufs en contiennent également en quantités intéressantes (tableau 2 et annexe 3). Pour les végétaux la teneur en sélénium est très variable en fonction du sol où ils ont poussé mais en général les fruits et légumes apportent que de très faibles quantités de sélénium sauf l'ail, l'oignon, les champignons et les noix. La noix du Brésil est particulièrement riche en sélénium ; 14 g de noix (3 ou 4 noix) contiennent 271 µg de sélénium.

La biodisponibilité du sélénium à partir des produits de la mer est faible (20 à 50%) tandis qu'elle est excellente pour les céréales, la levure de bière et la plupart des produits végétaux (80 à 100%).

Dans l'alimentation, plus de 80 % du sélénium se trouve sous forme de composés organiques : L(+)- sélénométhionine et sélénocystéine.

Aliments	Teneur moyenne en sélénium en µg pour 100g
Poissons	29 à 35
Coquillages et crustacés	30 à 50
Viandes	5 à 20
Œufs	19
Fromages	4 à 9
Légumes, céréales	10 à 3000 (variable selon les sols)

Tableau 2. Principales sources et teneurs des aliments en sélénium [5].

4.2. Niveau des apports et doses journalières recommandées

En France, les apports quotidiens en sélénium se situent entre 40 et 55 µg. Mais rappelons que le sélénium est l'oligoélément le plus géo-dépendant c'est à dire que selon les pays et même les régions la quantité apportée par l'alimentation peut varier dans des proportions considérables. En France il existe, pour l'apport en sélénium, un gradient Nord-Sud. Dans le Nord, où le sol est moins riche en sélénium, les apports quotidiens sont estimés à 48 µg tandis qu'ils sont évalués à 52 µg dans le Sud.

En 2000, le Food and Nutritional Board, aux Etats-Unis, a revu les doses journalières recommandées : elles sont maintenant de 55 µg par jour pour un adulte (tableau 3). Elles sont basées sur les quantités journalières de sélénium nécessaires pour optimiser les activités enzymatiques de la glutathion-peroxydase dans le plasma.

Catégories/Ages	Doses journalières recommandées (µg/jour)
Nourissons	
0-6 mois	15
7-12 mois	20
Enfants	
1-3 ans	20
4-8 ans	30
9-13 ans	40
Adolescents 14-18 ans	55
Adultes	55
Femmes enceintes	60
Femmes allaitant	70

Tableau 3. Doses journalières recommandées en sélénium (Nutrition Board, Etats-Unis, 2000).

En France, un groupe d'experts a défini les « apports nutritionnels conseillés » (ANC). Ces ANC sont calculés pour satisfaire les besoins de plus de 95 % de la population. Pour le sélénium ils sont d'environ 1µg/kg de poids/jour sans dépasser 5µg/kg de poids/jour. On admet donc chez l'homme adulte, des ANC de l'ordre de 60 µg/jour et de 50 µg/jour chez la femme. Des ANC de 80 µg/jour sont proposés chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Chez les patients en réanimation, un risque élevé de déficit en vitamines et oligoéléments apparaît de par leurs besoins accrus dans le cadre d'une réparation tissulaire. Il faudra donc une supplémentation en sélénium. D'ailleurs aujourd'hui quasiment tous les aliments diététiques de complémentation orale ou entérale contiennent du sélénium.

Chez les fumeurs, on constate souvent une carence en sélénium car le tabac détruit cet oligoélément.

5. Métabolisme du sélénium [5] [7] [50]

5.1. Absorption

L'absorption va être fonction de la forme chimique du sélénium. La sélénométhionine est principalement absorbée au niveau du duodénum et un peu au niveau de l'intestin grêle ; dans les deux cas l'absorption se fait par transport actif. Le sélénite, lui, est absorbé dans l'intestin grêle par un transport non actif. Il peut réagir dans la lumière intestinale avec la cystéine ou le glutathion réduit pour donner des composés du type sélénosulfures (R-S-Se-S-R). Le sélénate est absorbé dans l'iléon avec un coefficient supérieur à celui du sélénite mais l'excrétion urinaire est plus grande.

Le pourcentage d'absorption entérique du sélénium alimentaire sous forme de sélénométhionine et de sélénate est de plus de 90 %, tandis que celui du sélénite de sodium est en moyenne de 60 %. Quant aux séléniures et au sélénium métallique, ils ont un rendement d'absorption très faible et le sélénium métallique est irritant pour la muqueuse gastro-intestinale.

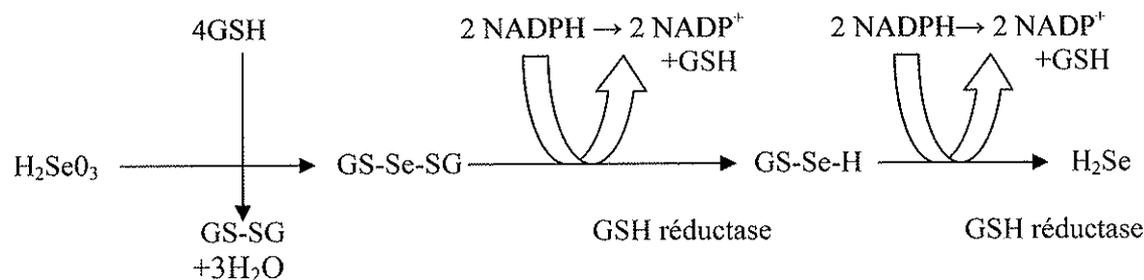
Le dioxyde de sélénium et les fines poussières contenant des dérivés de cet élément peuvent emprunter la voie pulmonaire.

Il a été démontré qu'il existe une diminution très importante de la résorption du sélénium lorsqu'on administre conjointement sélénite de sodium et acide ascorbique. Cependant si on administre la vitamine en plus petite concentration sous forme de jus d'orange, la résorption s'en trouve augmentée.

5.2. Transport [36]

Après le passage de la barrière intestinale, le sélénium est capté par le foie et les érythrocytes. Il va y subir une métabolisation conduisant à la formation de sélénopersulfures et de séléniures qui sont des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme l'enzyme glutathion-peroxydase. Le sélénium repasse ensuite dans le plasma où il est transporté de façon non spécifique par les protéines plasmatiques. La concentration moyenne du sélénium dans le plasma est de 100 à 200 $\mu\text{g/L}$.

Le sélénium est réduit, dans les érythrocytes, en H_2Se , vraisemblablement par le glutathion réduit, selon la chaîne de réaction suivante :



5.3. Distribution

Après son transport plasmatique le sélénium est distribué aux différents tissus. Il existe deux pools d'échange : un rapide, le foie et un lent, les muscles. Le muscle squelettique avec 45% du contenu en sélénium de l'organisme est le principal lieu de stockage ; viennent ensuite le foie, les reins, le plasma et les globules rouges.

5.4. Biodisponibilité, métabolisation [41]

La biodisponibilité dépend de trois processus :

- la disponibilité dans le tractus gastro-intestinal selon la forme physique et/ou chimique,
- l'absorption à travers les cellules et le transfert dans la circulation,
- la transformation de l'élément en sa forme biologiquement active.

La biodisponibilité du sélénium dans les aliments d'origine végétale est d'environ 60% alors qu'elle serait inférieure à 25% dans ceux d'origine animale.

De nombreux travaux ont montré que le sélénium contenu dans le poisson en dépit de ses valeurs élevées n'est pas une source intéressante car ayant une faible biodisponibilité, à une ou deux exceptions près. Pour expliquer cela on a invoqué le rôle du mercure présent dans le poisson qui limiterait la biodisponibilité du sélénium.

Plusieurs facteurs alimentaires agiraient directement sur l'utilisation ou le métabolisme du sélénium (méthionine, protéines, riboflavine, vit B₆, E, A, métaux lourds).

Les différentes formes du sélénium vont subir une série de transformations dont la plus importante consistera à incorporer le sélénium dans les protéines.

Les sélénites et sélénates sont réduits en séléniures, et plus particulièrement en H₂Se.

La sélénométhionine peut être incorporée dans les protéines à la place de la méthionine mais elle peut également, selon une autre voie, être convertie par transsulfuration, en sélélocystéine qui est ensuite dégradée en séléniure d'hydrogène et sérine par une β-lyase hépatique.

Le séléniure d'hydrogène constitue la plaque tournante du sélénium dans l'organisme (schéma 2).

Le séléniure d'hydrogène peut alors suivre deux voies métaboliques : soit il est le précurseur de la synthèse des sélénoprotéines, soit il est métabolisé par la S-adenosylméthionine en dérivés méthylés : méthylséléniol, diméthyl séléniure, triméthylséléniure.

5.5. Elimination [36]

La principale voie d'élimination est la voie urinaire (60 %) où le sélénium est excrété sous forme d'ion triméthylséléniure. Elle est suivie par la voie fécale (35%), tandis que l'haleine, la salive et la sueur n'ont qu'une faible contribution. Les formes méthylées, produits ultimes de réduction du sélénium, sont les principales formes d'excrétion (schéma 2).

Dans les conditions physiologiques normales, l'homéostasie du sélénium est maintenue grâce à l'excrétion urinaire et à une faible élimination pulmonaire. Par contre, en cas d'apport massif ou d'intoxication, la voie pulmonaire devient prépondérante et le sélénium est exhalé sous forme de diméthylséléniure, volatil et donnant une odeur d'ail à l'haleine.

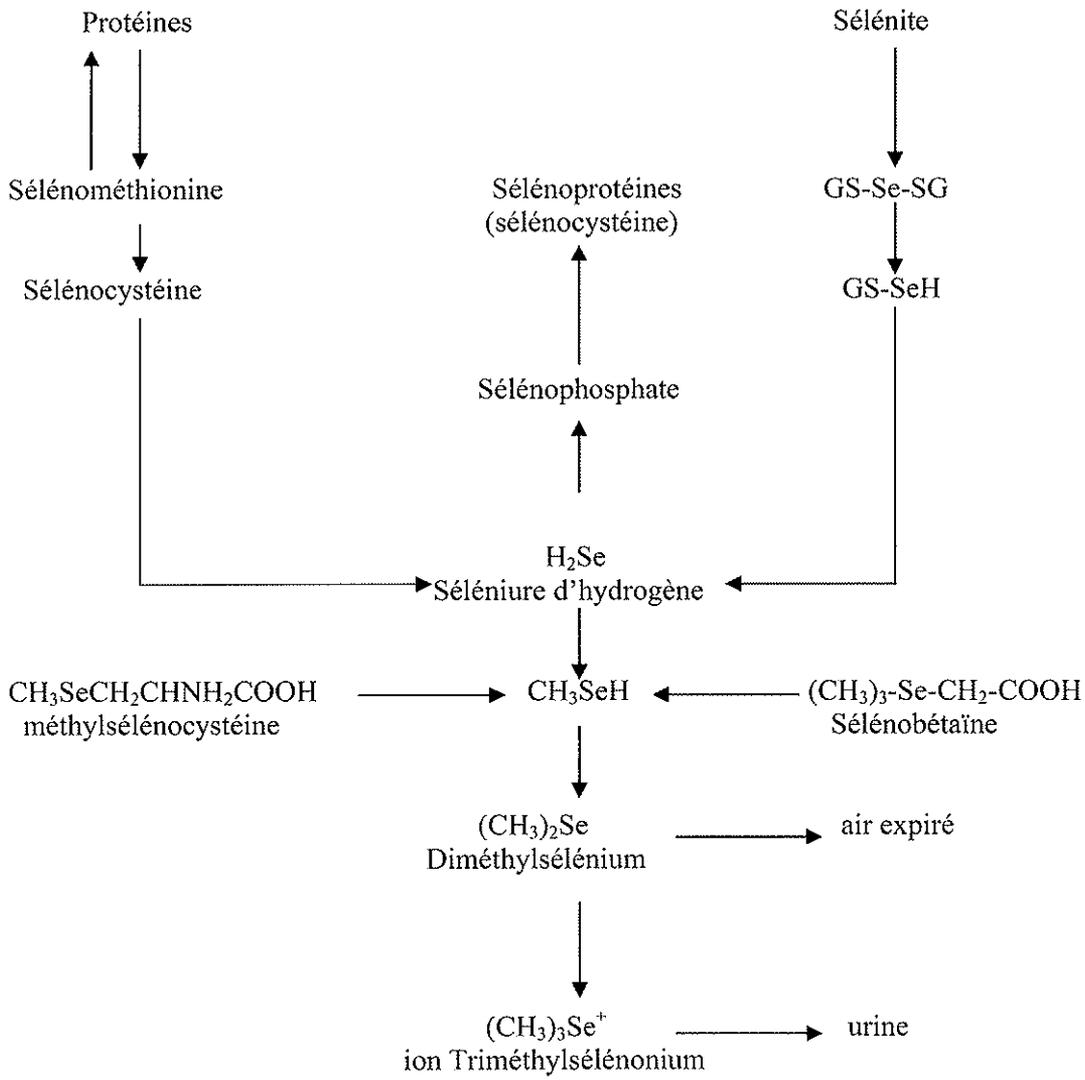


Schéma 2. Métabolisme du sélénium [42].

6. Fonctions du sélénium dans l'organisme [7]

La forme biologique du sélénium est essentiellement la sélénocystéine. La sélénocystéine, 21^{ème} acide aminé, entre dans la composition de nombreuses sélénoprotéines dont certaines, comme la glutathion-péroxydase, ont des fonctions enzymatiques importantes ; celles où la sélénocystéine constitue le site actif sont dites « sélénodépendantes ».

6.1. Le sélénium site actif de la glutathion-péroxydase [5] [41]

La glutathion-péroxydase (GSHPx) fut décrite dès 1957 mais ce n'est que dans les années 70 que Rotruck démontre le rôle essentiel du sélénium dans l'action de cette enzyme.

Il existe quatre isoenzymes de la glutathion-péroxydase, codées par quatre gènes différents : la GSHPx cytosolique qui est exprimée dans tous les types cellulaires, la GSHPx extracellulaire présente dans le plasma et produite principalement par les reins, la GSHPx gastro-intestinale et la GSHPx des hydroperoxydes de phospholipides qui est associée aux membranes plasmiques et à laquelle nous allons nous intéresser plus particulièrement [3].

Structure de la glutathion-péroxydase :

La glutathion-péroxydase est une protéine humaine, d'un poids moléculaire d'environ 95 000 daltons, formée de 4 sous unités identiques contenant chacune un atome de sélénium sous forme de sélénocystéine.

Le mécanisme d'incorporation du sélénium dans la glutathion-péroxydase est aujourd'hui bien connu. Il fait intervenir un acide aminé, la sérine et se déroule de la façon suivante : l'ARN de transfert de la sérine est phosphorylé par une kinase spécifique, puis le groupe phosphate est échangé soit spontanément, soit de manière enzymatique avec le sélénure, ce qui aboutit à la formation de sélénocystéine-t-ARN. L'ARNt reconnaît ensuite le codon UGA sur l'ARNm et la sélénocystéine est alors incorporée dans des protéines et notamment dans la glutathion-péroxydase (schéma 3).

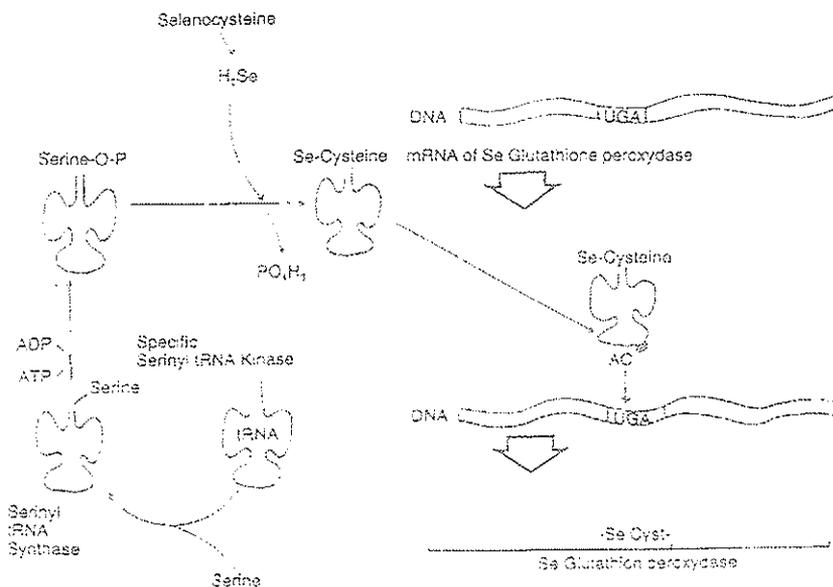


Schéma 3. Incorporation du sélénium dans la glutathion-peroxydase.

Rôle biologique :

Son rôle premier est d'assurer la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes organiques présents dans la cellule respectivement en eau et en alcool.

La glutathion-peroxydase est donc un élément du système de défense chargé de protéger les cellules contre les dommages oxydatifs dus aux divers dérivés toxiques de l'oxygène (H_2O_2 , 1O_2 , O_2^- , OH^- , hydroperoxydes organiques). Elle nécessite un donneur spécifique d'hydrogène représenté par le glutathion (GSH).

Les expériences chez le rat ont montré qu'il existe chez les mammifères deux types de glutathion-peroxydases : sélénodépendante et non sélénodépendante.

Distribution tissulaire :

La glutathion-peroxydase se concentre surtout aux endroits où O_2 est libéré, c'est à dire au niveau de la membrane interne mitochondriale et dans le cytosol au niveau du réticulum endoplasmique. Elle a été mise en évidence dans de nombreux organes et tissus, mais à des taux variables. Chez l'homme la glutathion-peroxydase est principalement localisée au niveau du foie, des érythrocytes, des reins, du cristallin et des muscles squelettiques. Son activité est la plus élevée dans le foie et les érythrocytes.

Conclusion :

Une perturbation du fonctionnement de la glutathion-peroxydase consécutive à une carence en sélénium entraîne une production abusive de dérivés oxygénés actifs pouvant être à l'origine de maladies.

6.2. Autres sélénoprotéines [5]

Environ 35 sélénoprotéines ont été identifiées mais le rôle de chacune n'est pas encore parfaitement connu, pour l'instant nous avons quelques éléments sur :

- la sélénoprotéine P : glycoprotéine qui contient dix sélénocystéines. Décelée dans le plasma et associée aux cellules endothéliales, elle semble protéger celles-ci contre les lésions dues aux peroxy-nitrites.
- la sélénoprotéine W présente dans le muscle.
- la tétra-iodothyronine 5'déiodinase (5'DI) est une protéine présente en grande quantité dans le foie, les reins et la glande thyroïde. Cette enzyme catalyse la transformation de T4 (prohormone inactive) en T3 (hormone thyroïdienne active).
- les thioredoxine-réductases : elles assurent la réduction des nucléotides lors de la synthèse d'ADN, la régénération des systèmes anti-oxydants et, l'entretien de l'état d'oxydoréduction intracellulaire, capital pour la viabilité et la prolifération cellulaire.
- la sélénophosphate-synthétase : nécessaire à la biosynthèse du sélénophosphate, le précurseur de la sélénocystéine.
- la sélénoprotéine épithéliale prostatique : elle semble exercer une fonction d'oxydoréduction (comme la GPx4, sélénoprotéine des capsules mitochondriales, au niveau des spermatozoïdes) qui pourrait protéger les cellules de l'épithélium glandulaire contre la transformation maligne.
- la sélénoprotéine liée à l'ADN de spermatides : décelée dans l'estomac et les noyaux des spermatozoïdes, elle a une activité similaire à celle des glutathion-peroxydases ; ainsi elle pourrait protéger les cellules spermatiques en développement.
- une sélénoprotéine de 18 kDa, présente notamment dans les reins. Elle est préservée en cas de carence en sélénium.

6.3. Modulation métabolique

La métabolisation de plusieurs composés exogènes est significativement affectée par le statut en sélénium de l'organisme. Ainsi lors d'une déficience en sélénium, on observe une toxicité accrue des substances dont la métabolisation conduit généralement à la formation de dérivés oxygénés comme par exemple le nitrofurane, les herbicides du type paraquat, diquat, les hydrocarbures chlorés, le nitrite de sodium. A l'inverse, les molécules, habituellement détoxifiées par le glutathion et/ou la glutathion S transférase, dont la concentration est accrue dans les cas d'une déficience en sélénium à la suite d'un mécanisme compensatoire, peuvent voire leur toxicité diminuer. Il s'agit de composés de type acétaminophène, diéthymaléate, iodipamide et aflatoxine B1.

Enfin la toxicité, de la doxorubicine, la tétracycline, la gentamicine et les anticancéreux de la série cisplatine peut être minorée par une augmentation des apports alimentaires en sélénium.

6.4. Interaction avec les métaux

Le sélénium est capable d'interagir dans l'organisme avec de nombreux minéraux notamment l'arsenic, le cadmium, le mercure, le cuivre, l'argent, le plomb, le platine et d'atténuer plus ou moins leur toxicité.

L'effet le plus significatif s'observe vis à vis des effets toxiques du cadmium : le sélénium prévient les dommages testiculaires, réduit la tératogénicité, la cardiotoxicité et l'effet hypertenseur induit par le cadmium. La formation d'un complexe stoechiométrique Cd/Se semble s'effectuer afin de neutraliser le cadmium.

Le cadmium est un élément toxique suspecté d'être cancérigène ; il stimulerait la croissance des cellules épithéliales de la prostate et favoriserait leur transformation en cellules malignes. Chez les fumeurs l'accumulation excessive de cadmium dans la prostate, associée à une sous consommation de sélénium permettrait d'expliquer les formes plus agressives et plus léthales de cancer de la prostate observées par rapport aux non fumeurs [14].

Le sélénium protège contre les atteintes rénales et neurologiques dues aux composés inorganiques du mercure.

Ces effets du sélénium vis-à-vis des minéraux reposent sur plusieurs mécanismes :

- formation de séléniures biologiquement inactifs (pour Cd, Pb, Pt, Ag, Hg),
- liaison de certains métaux (Hg, Cd) par l'intermédiaire de groupes sélénotrisulfures à des protéines de masse moléculaire plus élevée,
- interférences métaboliques pour l'arsenic, dont la métabolisation est proche de celle du sélénium.

Le sélénium permettrait dans une certaine mesure de lutter contre une intoxication aux métaux lourds et une déficience en sélénium pourrait révéler la toxicité de certains métaux présents dans l'organisme en très petites quantités.

6.5. Action anti-inflammatoire [40]

Dans différents modèles expérimentaux, chez l'animal, la réaction inflammatoire est très fortement majorée en cas de déficience en sélénium. La réaction inflammatoire met en jeu l'acide arachidonique, dont le métabolisme conduit, par la voie de la cyclooxygénase et celle de la lipoxygénase, à la production de radicaux libres. Ces radicaux libres activent la cyclooxygénase ce qui a comme conséquence, une inhibition de la prostacycline synthétase et la synthèse du thromboxane A₂, facteur activant l'agrégation plaquettaire. Lors d'une déficience en sélénium, les radicaux libres ne sont plus neutralisés, d'où une augmentation de l'agrégation plaquettaire pouvant être à l'origine de maladies cardiovasculaires.

6.6. Action sur le système immunitaire

Les expériences *in vitro* ont démontré que plusieurs propriétés des cellules phagocytaires sont amplifiées dans un milieu riche en sélénium : le chimiotactisme, la migration, l'ingestion et l'activité fongicide des neutrophiles. Par contre de fortes concentrations de sélénium ont un effet inhibiteur.

Le sélénium intervient à la fois au niveau de l'immunité humorale et au niveau de l'immunité cellulaire. Des essais menés sur l'animal montre qu'une supplémentation en sélénium améliore l'immunité retardée, stimule la réactivité des lymphocytes et favorise le rejet des greffes.

Chez les sujets déficients en sélénium la production de lymphocytes face aux mitogènes et aux antigènes est diminuée ainsi que la synthèse de lymphokines et l'activité des cellules cytotoxiques et tueuses. L'explication du rôle du sélénium au niveau de la défense immunitaire est avant tout basée sur sa capacité à maintenir l'intégrité des cellules immunocompétentes [40].

Le sélénium peut agir, via la glutathion-peroxydase, contre les dérivés oxygénés susceptibles d'endommager les microtubules, les microfilaments, la membrane lipidique, les récepteurs et les groupes thiols de la membrane et donc le fonctionnement de la cellule.

7. Carences en sélénium [40]

7.1. La maladie de Keshan [41]

7.1.1. Historique

Dans des documents, datant de la guerre sino-japonaise, des médecins militaires décrivaient une maladie de type infection suraiguë se traduisant par des vomissements de caractère incoercible conduisant à une mort subite. Curieusement, cette maladie sévissait en Chine sur les hauts plateaux et dans les régions dont le sol subissait une érosion intense. En 1979, les recherches sur l'étiologie de cette maladie permettaient d'invoquer avec une probabilité élevée le rôle d'une carence en sélénium sur ces terres chinoises. On lui attribua le nom de maladie de Keshan, du nom de la province où elle fut découverte.

7.1.2. Epidémiologie

Les sujets les plus exposés sont les femmes enceintes et les enfants en bas âge. En dépit de certaines présomptions d'étiologie multifactorielle (maladie saisonnière, atteinte plus fréquente des enfants que des adultes) les autorités décidèrent d'apporter une supplémentation systématique en sélénite de sodium et sont parvenus ainsi à éradiquer presque totalement cette maladie qui toucha 10 millions d'individus.

7.1.3. Clinique

Au stade initial de la maladie, l'atteinte myocardique évolue à bas bruit. Il existe une adaptation du muscle cardiaque jusqu'au moment où se produit :

- une décompensation cardiaque, due à une diminution de la force des contractions myocardiques en raison des lésions et cicatrices des fibres. En principe les deux ventricules sont touchés ; on observe donc une décompensation bilatérale.
- un choc cardiogénique, dû à une dilatation aiguë du myocarde qui entraîne un effondrement de la tension artérielle.

Plusieurs degrés de sévérité ou formes cliniques ont été décrits avec une grande précision dans les traités de médecine chinoise :

- forme latente avec cardiomégalie s'installant après un temps de latence +/- long et décompensation cardiaque progressive,
- forme chronique associée à une dilatation des cavités cardiaques et décompensation cardiaque,
- forme subaiguë avec choc cardiogénique s'installant après un temps de latence +/- long et décompensation cardiaque progressive,
- type mort subite : elle débute brutalement et s'accompagne d'un choc cardiogénique.

Lors d'une manifestation aiguë on observe un malaise général, des nausées, vomissements, frissons et une dyspnée. On constate également une arythmie sévère et un œdème pulmonaire pouvant conduire à la mort.

Les manifestations chroniques surviennent spontanément après une crise aiguë ou subaiguë. Elles consistent en une hypertrophie plus ou moins sévère du cœur avec un degré variable d'insuffisance cardiaque. Les signes sont fonction du degré de l'insuffisance cardiaque : dyspnée, toux, hémoptysie et oligurie. Les manifestations subaiguës ont lieu surtout chez les enfants. Les symptômes sont analogues à ceux du type chronique et varient selon la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Ils se traduisent la plupart du temps par un œdème facial accompagné d'un rythme cardiaque accéléré. L'évolution est plus rapide que celle d'un type chronique. Dans les cas latents, on note une légère hypertrophie du cœur avec des fonctions cardiaques normales, l'affection peut être ignorée du sujet.

7.1.4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur un taux de sélénium effondré dans le sang et les urines par rapport aux valeurs moyennes des sujets indemnes.

7.1.5. Traitement et prévention

Lors d'une manifestation aiguë on administre des doses massives d'acide ascorbique par voie parentérale pour lutter contre le choc cardiaque.

Les patients atteints de la forme chronique sont traités par une association digitalique, diurétique, régime hyposodé et antibiothérapie. Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de Keshan.

La seule prévention qui existe actuellement est la supplémentation en sélénium sous forme de sélénite de sodium, des populations exposées à une carence du fait de la pauvreté du sol en sélénium.

7.1.6. Conclusion

L'étiologie de la maladie de Keshan est multifactorielle. Certains résultats concernant l'action du sélénium dans la fonction immunitaire donneraient à penser que dans ces zones très pauvres en sélénium, la pathogénicité d'un agent viral (Coxsackie) serait brusquement augmentée. Ceci pourrait expliquer que les conditions induisant la maladie de Keshan soient rarement rencontrées chez les sujets en nutrition parentérale totale ou alimentés avec un régime synthétique, même chez ceux dont les taux de sélénium plasmatiques sont aussi bas que dans la maladie de Keshan.

7.2. Maladie de Kashin-Beck

Maladie décrite en 1861 par Kashin, puis en 1889-1902 par Beck, d'où son nom.

Il s'agit d'une arthropathie dégénérative, également appelée maladie des gros "os".

Elle touche plus de deux millions d'individus dans le sud-est de la Sibérie, le Tibet, la Corée du Nord et le centre de la Chine.

La maladie de Kashin-Beck se caractérise par la destruction des chondrocytes du cartilage, ce qui se traduit par des douleurs au niveau des articulations. La maladie se manifeste graduellement chez les jeunes enfants, dès l'âge de 2 à 3 ans. Dans les régions hyper-endémiques, elle peut entraîner dans les cas les plus graves un nanisme avec des déformations articulaires importantes à l'état adulte.

Malgré d'importants travaux, l'étiologie de cette maladie reste encore imprécise. Deux facteurs de risque liés à l'alimentation ont toutefois été identifiés :

- la déficience en sélénium dans les sols et les eaux de surface,
- et la contamination des graines de céréales par des mycotoxines.

La présence d'importantes quantités de matière organique dans l'eau de surface semble également jouer un rôle.

Tous ces facteurs environnementaux pourraient agir de façon multifactorielle.

Les groupes fonctionnels oxy- et hydroxy-, en l'absence de sélénium, perturberaient la membrane cellulaire des chondrocytes, provoquant ainsi une peroxydation des lipides jusqu'à la destruction des cellules.

7.3. Nutrition parentérale

Le premier cas de déficit en sélénium chez une personne en nutrition parentérale fut rapporté par Van Rij en 1979. Le temps nécessaire pour l'installation d'une déficience sévère (taux de sélénium plasmatique = ou < à 15% des taux plasmatiques normaux) est en moyenne de 7 mois à 2 ans. Les symptômes de déficience chez les patients en nutrition parentérale totale sont d'abord des douleurs musculaires avec fonte musculaire ; elles apparaissent au bout d'une trentaine de jours de nutrition parentérale. Ensuite on observe un blanchissement des ongles et enfin, après un laps de temps plus ou moins long, une cardiomyopathie congestive.

Depuis la mise en évidence du risque significatif de morbidité chez les patients sous nutrition parentérale totale et du faible risque de toxicité, un apport de 50 microgrammes de sélénium par jour, sous forme de sélénite est recommandé.

8. Toxicité du sélénium [5] [36]

Les effets toxiques du sélénium étaient connus bien avant qu'on découvre son caractère essentiel.

La dose létale (DL50) est fixée chez l'Homme entre 500 mg et 1g de sélénium sous forme minérale.

Les intoxications chroniques ou aiguës par le sélénium du fait de l'alimentation, sont rares chez l'Homme, y compris dans les régions sélénifères. Les intoxications par le sélénium sont essentiellement le fait de contacts professionnels ou accidentels.

Deux types d'industries présentent ces risques :

- les industries d'extraction, de traitement et de raffinage de minerais tels que le cuivre, le plomb, le nickel, l'uranium, les phosphates et les pyrites. Le matériau primaire peut contenir +/- de sélénium selon les gisements et le minerai.

- les industries de transformation, qui utilisent le sélénium comme catalyseur, comme additif ou comme pigment. Il s'agit notamment des industries électriques, de l'électronique, de la production de verre et de céramique et de la photographie.

La toxicité du sélénium est due aux composés gazeux qu'il est susceptible de former :

-dioxyde de sélénium SeO_2

-séléniure d'hydrogène H_2Se

-chlorure de sélénium SeCl_2

-oxychlorure de sélénium SeOCl_2

8.1. Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë résulte d'accidents ou de tentative de suicides. Elle peut revêtir différents symptômes :

- manifestations respiratoires : congestion nasale, irritation intense du nez, de la gorge et des bronches, crises d'asthme, œdème pulmonaire, pneumonies ou bronchites sévères.

- manifestations cutanées : irritation des yeux, allergie, dermite prurigineuse.

- manifestations diverses : vertiges, migraines, hyper salivation, vomissements, diarrhées.

8.2. Intoxication chronique

L'intoxication chronique se manifeste par un goût métallique dans la bouche, une odeur alliacée de l'haleine, de la sueur et de l'urine. Les cheveux deviennent secs et cassants. Les ongles présentent des taches blanches, des fissures longitudinales. Dans les intoxications prolongées, des chutes d'ongles et de cheveux ont été observées.

On constate également souvent une diarrhée accompagnée d'anorexie, une irritation nasopharyngée et bronchique ainsi que des troubles respiratoires de type dyspnée.

Le traitement de ces intoxications est le plus souvent symptomatique, mais on peut aussi administrer de la méthionine, de la vitamine E, du sulfate et/ou de l'arséniate.

Il est difficile de fixer la limite au-delà de laquelle un apport en sélénium entraîne un risque car tout dépend de la nature et de la durée de la supplémentation.

Toutefois la Food and Nutritional Board, aux Etats-Unis a fixé la limite supérieure des apports journaliers en sélénium à 300 µg, alimentation comprise.

La toxicité du sélénium est réelle, mais limitée et réversible.

9. Méthodes de mesure du sélénium [48]

9.1. Les prélèvements

Les prélèvements sanguins peuvent s'effectuer au pli du coude à l'aide d'un système sous vide classique ou à l'aide de système ouvert.

En routine, le dosage peut s'effectuer sur plasma, sur globules rouges, sur sang total (tube hépariné) ou sur sérum (tube sec).

9.2. Principe

Compte tenu de sa faible quantité, le sélénium est mesuré en utilisant une propriété physique bien spécifique :

- soit d'une molécule où on fait entrer le sélénium,
- soit du sélénium lui-même.

Les propriétés physiques les plus couramment mises à contribution sont :

- la masse de l'élément, en spectrométrie de masse,
- les propriétés optiques, en fluorimétrie et spectrométrie d'absorption atomique,
- l'émission des rayons X de l'élément,
- la radioactivité de l'élément.

9.3. Méthodes utilisées en recherche

9.3.1. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Après ajout d'un isotope stable du sélénium en quantité connue, à l'échantillon, une digestion acide est effectuée et le sélénium est chélaté par une O-diamine ; il est ensuite extrait en phase chloroformique puis analysé en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Cette méthode de détection a été décrite en 1981 par Reamer. L'application de Ducros, plus récente (1992), fait appel à une colonne capillaire qui augmente le pouvoir séparateur de la méthode et la vitesse de l'analyse. Cette technique peut avantageusement être exploitée pour des études *in vivo* du métabolisme sélénié.

9.3.2. Dosage par mesure de rayons X

Il existe différentes méthodes, pour induire l'émission d'un rayonnement X, à partir d'un atome de sélénium. Elles consistent toutes, à irradier l'atome par un rayonnement ionisant (X ou gamma), des électrons ou des particules plus lourdes. Le résultat de l'interaction rayonnement matière est la formation d'un ion. Cette forme ionisée est particulièrement instable. L'atome de sélénium possède un excédent d'énergie, la libération de cet excédent peut prendre deux formes :

- l'une radiative, correspond à l'émission d'un rayonnement X caractéristique de l'atome, appelée fluorescence X,
- l'autre à l'émission d'un électron Auger.

Fluorescence par rayons X (F.R.X)

L'émission de rayons X, est obtenue par irradiation de la cible (matériau qui contient le sélénium à mesurer) par des rayons X d'énergie supérieure à ceux qu'elle émet.

Méthodes P.I.X.E (Plasma Induced X ray Emission)

L'émission des rayons X est induite par irradiation de la cible par des protons, disposant d'une énergie cinétique de quelques millions d'électrons-volts (MeV).

Cette méthode est surtout utilisée en biologie alimentaire ; son inconvénient est le manque de sensibilité et une très grande variation des résultats selon les conditions expérimentales.

9.3.3. Activation neutronique

Méthode la plus performante et la plus sûre. Elle utilise la spécificité du noyau de l'atome de sélénium. Tous les atomes de sélénium possèdent 34 électrons périphériques et 34 protons dans le noyau. Mais tous les noyaux de sélénium n'ont pas le même nombre de neutrons. Il existe ainsi 10 isotopes du sélénium, de nombre de masse compris entre 74 et 83 dont 6 sont stables. Les 4 isotopes restant sont instables. Cela signifie que leur noyau émet spontanément, au cours du temps un rayonnement, pour se transformer en noyau stable ; ce phénomène s'appelle la radioactivité. Ce sont les isotopes ^{77m}Se et ^{75}Se qui sont les plus utilisés pour le dosage du sélénium. Le choix se fera en fonction de la concentration de l'échantillon car ils ont des limites de détection différentes :

$^{77m}\text{Se} : 10^{-7}\text{g}$	T : 17,5 secondes
$^{75}\text{Se} : 10^{-11}\text{g}$	T : 120 jours

Le dosage par activation neutronique consiste à irradier le sélénium naturel par des neutrons. Ceux-ci sont capturés par les isotopes stables et produisent l'isotope de nombre de masse immédiatement supérieur.



La capture du neutron, s'accompagne de l'émission instantanée d'un rayonnement gamma, de plusieurs MeV, que l'on va mesurer à l'aide d'un spectromètre.

9.4. Méthodes utilisées en laboratoire d'analyse

Comme le sélénium est relativement peu abondant, il est de règle de minéraliser le matériau biologique, dans lequel on veut le mesurer, afin d'éliminer la matière organique toujours gênante. Pour ce faire on utilise de l'acide sulfurique. On fait le mélange dans un flacon hermétique afin d'éviter les pertes de composés volatils du sélénium (SeOCl_2 , SeBr_2) pendant la digestion qui s'effectue en chauffant le mélange à 100°C pendant 15 minutes.

9.4.1. Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique

Si on irradie l'atome de sélénium avec un quanta d'énergie égal à la différence d'énergie entre deux orbitales de l'électron le moins lié de l'atome celui-ci change d'orbite puis au bout d'un certain temps cet électron va revenir sur son orbite initiale en émettant le quantum d'énergie. Pour le sélénium il faut l'irradier avec une radiation spécifique correspondant à une raie de résonance de 196 nm. L'absorption de la radiation sera proportionnelle à la quantité de sélénium présent. Les agents perturbateurs (phosphates, fer, halogénures) nécessitent des adaptations : correction par effet Zeeman, utilisation de modificateur de minéralisation.

Cette technique est maintenant automatisée pour pratiquement tous les appareils et permet donc une analyse rapide. Elle ne nécessite pas de prétraitement complexe du sérum ou des urines et convient tout à fait aux micro-prélèvements.

9.4.2. Fluorimétrie

Lorsque les photons d'une radiation viennent frapper les atomes d'une molécule fluorescente, il y a absorption de l'énergie fournie, ce qui a pour effet d'amener la molécule dans un état excité. La molécule revient à l'état normal en réémettant des radiations lumineuses de plus grande longueur d'onde donc de plus faible énergie. C'est ce phénomène qui est à la base du dosage du sélénium par fluorimétrie. Il s'agit d'incorporer le sélénium à doser dans une molécule fluorescente. Une fois cette substance synthétisée, on l'irradie avec des photons ultraviolets, puis on mesure la quantité de radiation lumineuse réémise. Celle-ci est proportionnelle à la quantité de substance fluorescente donc au sélénium présent.

La molécule fluorescente utilisée, est le complexe Se-DAN (4,5-benzopiasélenol), obtenu par réaction de 2,3 diamino-naphtaléine (DAN) avec le Se tétravalent.

La première mesure est faite à 376 nm qui est la longueur d'onde d'excitation et la deuxième à 520 nm, longueur d'onde de réémission.

Cette technique présente quelques inconvénients : elle nécessite un prétraitement long et délicat ; le complexe formé a une stabilité limitée dans le temps et certains composés comme les sulfates peuvent créer des interférences. Mais la fluorimétrie a l'avantage de s'adapter à une grande variété de matériaux, de pouvoir être réalisée par un personnel peu entraîné avec un appareillage moins coûteux que la spectrométrie et surtout d'avoir une bonne sensibilité.

Conclusion : malgré les importantes et constantes améliorations, l'analyse par activation neutronique reste pour l'instant la plus performante et la plus sûre.

10. Le sélénium : un oligoélément essentiel

En 1967, Cotzias, définit les quatre critères qui caractérisent les oligoéléments essentiels :

- ils sont présents dans tous les tissus sains de l'organisme et participent à l'activité cellulaire et aux processus vitaux,
- leur teneur est relativement constante mais l'organisme étant incapable de les synthétiser, un apport extérieur est indispensable,
- leur carence entraîne l'altération d'une ou plusieurs fonctions,
- leur apport permet de prévenir ou de guérir les troubles engendrés par leur carence.

Nous venons de voir que le sélénium remplit chacune de ces conditions. Il est donc tout comme le fluor, l'iode, le silicium, le chrome, le cobalt, le fer, le manganèse, le molybdène, le nickel, le cuivre, l'étain, le vanadium, le zinc et le lithium un oligoélément essentiel.

2^{ème} Partie

Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est devenu en quelques années un sujet à la fois grand public, de controverse médicale et l'enjeu de parts de marché pour l'industrie. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Si sur le plan de la clinique on connaît ses multiples facettes, sur le plan biologique on ne connaît pas bien les mécanismes moléculaires qui le gouvernent. Il est toujours mortel, s'il n'est pas diagnostiqué et traité au stade localisé.

1. Définition [2]

Le cancer de la prostate correspond à une multiplication anormale des cellules, issues le plus souvent des éléments glandulaires de la prostate : on parle alors d'adénocarcinome. L'adénocarcinome se développe principalement aux dépens de la zone périphérique de la prostate, mais l'ensemble de la glande peut être à l'origine d'un cancer.

2. La prostate [37] [63]

2.1. Anatomie

La prostate est une glande fibromusculaire de forme pyramidale, située sous la vessie, au-dessus du périnée, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne (schéma 4). Elle mesure environ 3,5 cm de hauteur, 4,5 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Elle pèse 15 à 20 g chez le sujet adulte jeune. D'un point de vue anatomique on distingue d'une part, la glande, et d'autre part la capsule.

La glande est divisée en 4 zones organisées autour de l'urètre :

- la zone périphérique : représentant 70% du volume de la glande. C'est la partie qu'on palpe au toucher rectal. Elle est le siège de 75% des cancers de la prostate.
- la zone centrale : représentant 25% du tissu glandulaire. Seulement 5 à 8% des cancers de la prostate atteignent cette zone.
- la zone de transition formée de deux lobes latéraux, est le siège principal de l'hypertrophie bénigne de la prostate.
- la zone antérieure, barrière aux agents anti-infectieux.

Le tissu lâche, d'épaisseur variable, constitué de fibres musculaires lisses, qui entoure la glande est appelé capsule prostatique. Cette capsule est traversée de filets nerveux, le long desquels peuvent se propager les cellules cancéreuses.

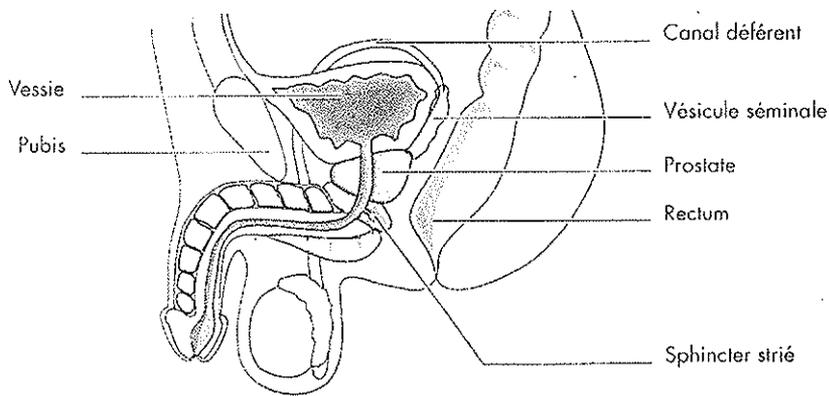


Schéma 4. Situation anatomique de la prostate [17].

2.2. Physiologie [17]

La prostate et les vésicules séminales (glandes accessoires appendues à la prostate) produisent le liquide séminal. Les canaux déférents, qui proviennent des testicules, amènent dans la prostate les spermatozoïdes. Ceux-ci sont mélangés au liquide séminal pour former le sperme qui passe dans l'urètre au moment de l'éjaculation. Les sécrétions prostatiques acides riches en zinc, acide citrique et albumine favorisent la mobilité des spermatozoïdes.

La prostate entoure la partie initiale de l'urètre, le canal par où l'urine s'évacue de la vessie et qui se termine au bout de la verge. Elle n'a donc aucun rôle urinaire mais elle entraîne des symptômes urinaires lorsqu'elle augmente de volume et comprime l'urètre.

La prostate est sous dépendance androgénique. L'influence des androgènes sur la prostate se fait par un mécanisme hormonal de rétrocontrôle, impliquant testicules et surrénales comme organes producteurs, antéhypophyse et hypothalamus comme organes régulateurs et prostate comme organe cible. Les androgènes ayant pénétrés dans la prostate sont activés par une enzyme clé : la 5 alpha-réductase transformant les androgènes inactifs en 5 alpha dihydrotestostérone active.

3. Epidémiologie [29] [63]

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans et sa prévalence augmente avec l'âge. Dans les pays industrialisés, c'est la deuxième cause de mortalité par cancer, chez l'homme, après le cancer du poumon.

En France, le cancer de la prostate c'est 40 000 nouveaux cas et 10 000 décès par an.

Cette augmentation, depuis quelques années, s'explique par :

- d'une part le vieillissement de la population,
- d'autre part le développement de nouveaux moyens de diagnostic (dosage de PSA, échographie endorectale) et la généralisation du toucher rectal.

L'âge moyen du diagnostic est 72 ans. On estime à huit ou neuf, le nombre d'années de vie perdues, pour une personne atteinte du cancer de la prostate.

L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) ne recommande pas le dépistage de masse du cancer de la prostate. Mais la mise en évidence de certains facteurs de susceptibilité particuliers, comme les antécédents familiaux, justifie la mise en place de programmes de dépistage pour les sous populations à risque.

4. Facteurs de risque [2] [63]

4.1. Antécédents familiaux

Un antécédent familial est retrouvé dans 20% des cas. Le risque de présenter un cancer de la prostate est multiplié par deux si un père, un oncle ou un frère sont atteints et par un facteur onze si trois parents sont touchés. Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un toucher rectal et un dosage du PSA dès l'âge de quarante ans. Les formes familiales s'expriment précocement mais elles ne représentent que 5 à 10 % de l'ensemble des cancers de la prostate et ne sont pas les plus sévères.

4.1.1. Ethnie

L'incidence du cancer de la prostate varie de façon importante selon les pays et les ethnies. Elle est la plus élevée, aux Etats Unis, en particuliers chez les Noirs américains de Californie, et la plus basse en Asie. Les japonais émigrant en Amérique présentent des taux plus élevés que ceux restant au pays, mais inférieurs à ceux des américains. Cette constatation laisse penser que des facteurs environnementaux et alimentaires favoriseraient le développement du cancer de la prostate.

4.1.2. Age

La probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate est de 1% entre 40 et 60 ans, elle passe à 12,5 % entre 60 et 80 ans.

4.1.3. Hormones

Le cancer de la prostate est hormonodépendant, pour preuve, il n'y en a pas chez l'eunuque. On a également observé que les hommes souffrant d'une cirrhose du foie développent rarement un cancer de la prostate. Il semble que la cirrhose, en perturbant le métabolisme hépatique, entraîne une sécrétion d'oestrogènes qui exerceraient un rôle protecteur. De même, les oestrogènes à faibles doses contenues dans le soja, composant majeur des régimes asiatiques, pourraient contribuer à expliquer la faible incidence de la maladie dans ces pays.

4.1.4. Alimentation

Une alimentation riche en graisses animales est retrouvée dans les populations à forte incidence de cancer de la prostate et des preuves expérimentales chez la souris soulignent la réalité de ce facteur. Ce type de régime conduit à l'activation des enzymes lysosomiales et prostasomiales, notamment des hydrolases. Ceci, couplé au processus oxydatif entraîne des

dommages au niveau des protéines et d'autres composants cellulaires pouvant être impliqués dans la phase d'initiation du cancer de la prostate [49].

Les graisses et les glucides simples ont tendance à élever les taux d'insuline et du facteur de croissance semblable à l'insuline lesquels, en retour, provoquent une élévation de la synthèse des stéroïdes sexuels, stimulent la prolifération cellulaire et donc accroissent le risque de cancer de la prostate.

Ainsi certains aliments tels que les viandes grillées, le lait et les laitages, augmenteraient le risque de cancer de la prostate ; tandis que d'autres comme les tomates (lycopène), les poissons riches en acides gras oméga-3, le soja, pourraient exercer un rôle protecteur [6].

5. Clinique [45]

Précocement, les signes cliniques sont absents de même que les douleurs.

A un stade localement plus avancé, des signes de prostatisme apparaissent. Il peut s'agir d'une dysurie* non douloureuse initialement, d'une pollakiurie* souvent nocturne, parfois d'une rétention aiguë d'urine, d'une hématurie* et/ou d'une hémospemie* ou encore de douleurs périnéales.

S'il y a des métastases on observera des signes généraux (asthénie, anémie, perte de poids), des adénopathies et/ou des douleurs osseuses (notamment au niveau de la colonne vertébrale).

6. Diagnostic

Au tout début, stade auquel il est le plus facile à traiter, le cancer de la prostate est asymptomatique, ce qui ne facilite pas le dépistage précoce.

Les signes de prostatisme, le toucher rectal et le dosage de PSA (prostate specific antigen) sont les premiers éléments examinés. Mais le diagnostic est anatomopathologique, donc la biopsie prostatique transrectale échoguidée reste le seul examen permettant de confirmer qu'il s'agit bien d'un cancer de la prostate.

6.1. Les signes de prostatisme [45]

Il n'y a pas de signe clinique spécifique du cancer de la prostate. Les symptômes les plus fréquemment observés sont :

- une dysurie, initialement non douloureuse,
- une pollakiurie surtout nocturne liée à une hypertrophie du col vésical et à un résidu post-mictionnel,
- une rétention aiguë d'urine,
- une hématurie et/ou une hémospemie,
- des douleurs périnéales.

*définition en annexe 4.

6.2. Le toucher rectal [63]

Le toucher rectal renseigne sur la forme, le volume, la symétrie et la consistance de la prostate (schéma 5).

C'est un examen d'investigation non invasif mais très opérateur dépendant.

En cas de cancer, il mettra en évidence une zone indurée, irrégulière, indolore. Dans ce cas on réalisera un dosage du PSA puis des biopsies. L'induration peut être localisée ou étendue et respecter ou non les contours de la glande en fonction du stade du cancer.

La majorité des urologues recommande un examen systématique par an à partir de l'âge de 50 ans. Cela permettrait de diagnostiquer les cancers précoces et ceux plus avancés mais toujours asymptomatiques.

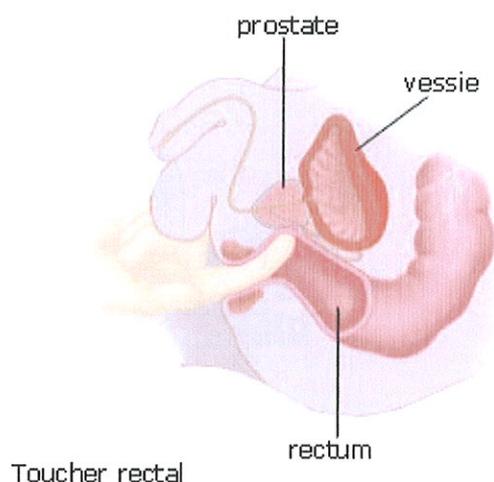


Schéma 5. Toucher rectal [37].

6.3. Le PSA (*prostate specific antigen*) [17] [45]

La découverte fortuite d'une anomalie du PSA est actuellement fréquente, car le PSA est couramment dosé chez l'homme à partir de 50 ans.

Le PSA, découvert en 1979 par Wang, est une glycoprotéine fabriquée quasi exclusivement par les cellules épithéliales bordant les acini et les canaux excréteurs des glandes prostatiques, dont le rôle essentiel est la liquéfaction du sperme. Le PSA est une enzyme à activité sérine protéase qui augmente la fluidité de l'éjaculat et facilite la migration des spermatozoïdes.

La présence de PSA dans le courant sanguin témoigne en fait d'une situation pathologique qui entraîne sa fuite des cellules prostatiques vers le plasma. Dans le plasma, le PSA est présent sous trois formes différentes : le PSA « libre », le PSA complexé à l'alpha-1-chimotrypsine, et le PSA complexé à l'alpha-2-macroglobuline. Seules les deux premières formes ont gardé leur immunogénicité, et seront donc susceptibles d'être dosées par des techniques immunologiques.

Le dosage du PSA fait appel aux techniques immunoradiologiques, immunoenzymatiques ou d'immunofluorescence. On observe des variations importantes en fonction des kits de détection utilisés ; dans le cadre d'un suivi, il est donc recommandé au patient de faire réaliser son dosage de PSA toujours dans le même laboratoire.

Les valeurs normales retenues pour le taux de PSA sont de 2 à 4 ng/mL.

Ce marqueur est spécifique de la prostate et non du cancer de la prostate. Il augmente en cas de :

- d'hyperplasie bénigne,
- de prostatite aiguë,
- de cancer de la prostate,
- après des examens invasifs (telle que la biopsie prostatique), des explorations endoscopiques urinaires ou sondage urinaire ; il faut donc respecter un délai de 4 à 6 semaines après un tel geste avant de réaliser ce dosage.

Il n'existe pas de seuil permettant de déterminer le degré d'envahissement du cancer ; cependant en pratique, on remarque qu'un PSA > 20 ng/mL est souvent le témoin d'un cancer qui n'est plus strictement localisé à la prostate. Lorsque le PSA est supérieur à 100 ng/mL, le risque de métastases, notamment osseuses est très élevé.

En dehors d'un antécédent urologique récent (infection ou intervention), un PSA supérieur à 4 ng/mL doit faire suspecter un cancer et nécessite un contrôle à 3 mois s'il est inférieur à 10 ng/mL ou directement à des biopsies s'il est supérieur à 10 ng/mL.

Il existe plusieurs paramètres dérivés du dosage du PSA :

- rapport PSA libre sur PSA total,
- densité du PSA : rapport entre le taux de PSA et le volume de la prostate,
- vélocité ou cinétique du PSA : évolution du taux de PSA dans le temps.

Actuellement on s'intéresse surtout au rapport PSA libre sur PSA total. Ce rapport permet un diagnostic différentiel entre cancer de la prostate et adénome prostatique ; dans l'adénome le PSA libre est en quantité plus importante et donc le rapport est plus grand. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/mL, un rapport PSA libre/ PSA total < 0,15 est en faveur d'un cancer de la prostate.

Une densité > 0,15 et/ou une augmentation du taux de PSA > 0,75 ng/mL/an orientera également plus vers un cancer.

Conclusion :

Le PSA améliore la précocité du diagnostic par rapport au toucher rectal, mais il n'existe pas de consensus international sur l'opportunité de faire un dépistage systématique chez les hommes de plus de 50 ans.

Si la maladie est détectée, c'est l'élément clé de la surveillance du cancer de la prostate. Un retour à la normale du PSA sous traitement est un signe de l'efficacité thérapeutique et donc un facteur pronostic favorable. Une récurrence de la maladie se manifestera toujours par une élévation du PSA avant l'apparition de symptômes cliniques.

6.4. Les biopsies prostatiques [2]

Les biopsies prostatiques sont la clé du diagnostic. Elles affirment la présence du cancer et en précisent les caractéristiques.

Elles consistent à prélever des fragments de tissu au niveau de la prostate. Les biopsies se font par voie transrectale à l'aiguille sous contrôle échographique endorectal et couverture antibiotique (fluoroquinolones), sans anesthésie (schéma 6).

En général six prélèvements sont réalisés dans les différents secteurs de la glande auxquels peuvent éventuellement s'ajouter des biopsies guidées sur les régions prostatiques anormales au toucher rectal et/ou sur l'échographie.

L'analyse anatomopathologique renseigne sur la malignité des prélèvements et détermine :

- le type de cancer, le plus souvent adénocarcinome,
- le siège des lésions cancéreuses,
- le risque de dépassement capsulaire,
- l'agressivité du cancer, évaluée en fonction du score de Gleason.

Le score de Gleason est obtenu en additionnant les grades des deux populations cellulaires tumorales les plus représentés dans le prélèvement. Il varie de 2 à 10 selon le niveau de différenciation. Une valeur inférieure à 5 correspond à une tumeur bien différenciée, peu agressive tandis qu'une valeur supérieure à 7 témoigne d'une tumeur peu différenciée, très agressive.

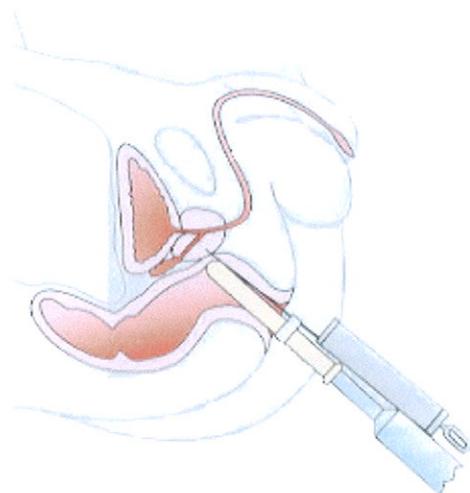


Schéma 6. Biopsie de la prostate [37].

6.5. Bilan d'extension [2] [45]

Le but du bilan d'extension est de savoir si le cancer est strictement localisé à la glande ou s'il s'agit d'une pathologie localement avancée, voire métastatique.

6.5.1. Le bilan d'extension locorégional

Il permet de rechercher s'il y a franchissement capsulaire et diffusion ganglionnaire des cellules cancéreuses.

Le franchissement capsulaire est déterminé par l'infiltration des ailerons de la prostate, la dilatation pyélo-urétrale. L'échographie endorectale vérifie l'intégrité de la capsule et l'aspect des vésicules séminales. L'IRM et/ou le scanner pelvien visualisent les limites de la prostate et recherche les adénopathies pelviennes.

La diffusion ganglionnaire se traduit par des adénopathies sus-claviculaires ou rétrocrurales (à la face postérieure de la cuisse), palpables ou visibles au scanner.

6.5.2. La recherche de métastases

Elle consiste à effectuer :

- une radiographie du thorax, complétée si besoin par un scanner thoracique, pour rechercher des métastases pulmonaires.
- un dosage sanguin des phosphatases alcalines, une radiographie du bassin et du rachis ainsi qu'une scintigraphie osseuse pour détecter des métastases osseuses.
- un bilan biologique hépatique, une échographie et un scanner abdomino-pelvien pour déceler des métastases hépatiques.

Au total, l'ensemble du bilan permet de caractériser le cancer de la prostate selon la classification TNM.

Classification TNM du cancer de la prostate

T : tumeur primitive

Tx : tumeur non évaluable

T0 : absence de tumeur décelable

T1 : tumeur non palpable cliniquement, ni visible par l'imagerie

- T1a : découverte histologique fortuite sur moins de 5% du tissu réséqué
- T1b : découverte histologique fortuite sur plus de 5% du tissu réséqué
- T1c : tumeur découverte par biopsie à l'aiguille

T2 : tumeur confinée à la prostate

- T2a : à un lobe
- T2b : aux deux lobes

T3 : extension tumorale au delà de la capsule prostatique

- T3a : extension extracapsulaire unie ou bilatérale
- T3b : envahissement des vésicules séminales

T4 : tumeur fixée ou envahissant les structures autres que les vésicules séminales

N : ganglions lymphatiques régionaux

Nx : non évaluables

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)

M : métastases à distance

Mx : non évaluables

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastase(s) à distance

- M1a : ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux
- M1b : os
- M1c : autre(s) localisation(s)

En 1993, Alan Partin a montré que la combinaison du taux de PSA préopératoire, du grade histologique (score de Gleason) et du stade clinique (classification TNM) permet d'élaborer des tables, dites Tables de Partin (schéma 7), qui serviront à estimer le risque d'extension extracapsulaire.

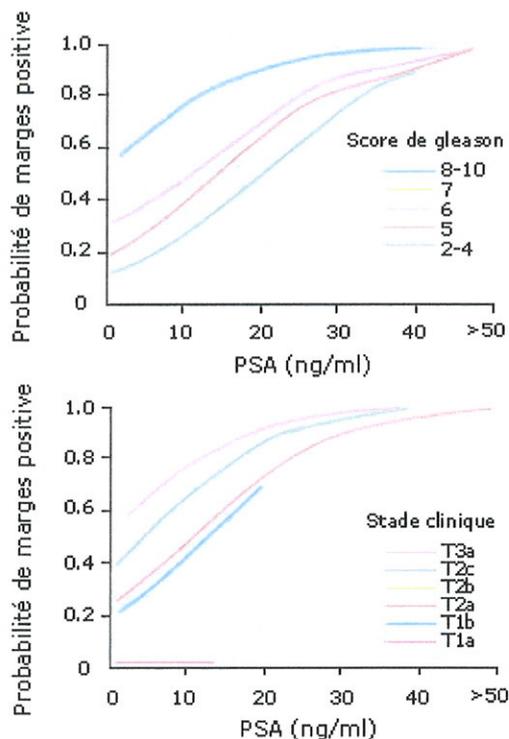


Schéma 7. Les tables de Partin [37].

6.6. Evolution [45]

L'évolution locale entraîne le franchissement de la capsule prostatique et l'atteinte des vésicules séminales.

L'évolution régionale se traduit par l'envahissement ganglionnaire puis la dissémination métastatique vers d'autres ganglions lymphatiques, avant l'atteinte des os, des poumons, du foie, des surrénales.

D'un stade purement local à un stade métastatique, en l'absence de tout traitement, il va s'écouler 10 à 15 ans. La progression très lente est une des caractéristiques du cancer de la prostate.

Une fois le stade de métastase atteint, la durée moyenne de survie est de 2 à 3 ans.

Conclusion :

Depuis 10 ans, la prise en charge du cancer de la prostate a beaucoup progressée. Maintenant 60 à 80% des cas sont diagnostiqués à un stade précoce ce qui augmente les chances de réussite du traitement. De plus, plusieurs études sont en cours afin d'apporter la preuve de l'efficacité de certaines substances dans la prévention du cancer de la prostate.

7. Cancérogenèse [36]

Pour générer un cancer, il faut la concomitance de différents facteurs :

- dérèglement des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, perte de la capacité d'induction de l'apoptose (mort cellulaire programmée),
- perte de compétence du système immunitaire dans la reconnaissance des cellules anormales et/ou incapacité à les éliminer,
- capacité de la nouvelle lignée cellulaire à s'organiser en tissu tumoral et éventuellement à créer des métastases à distance.

7.1. Généralités sur la cancérogenèse

7.1.1. Caractéristiques des cellules cancéreuses

D'un point de vue morphologique les cellules cancéreuses se distinguent par un noyau volumineux, irrégulier et parfois multiple. Leur multiplication est anormalement élevée et complètement anarchique. L'activité de synthèse, de sécrétion et d'excrétion des cellules cancéreuses est en général moins importante que celle des cellules normales du tissu d'origine, du fait d'une moindre différenciation.

Les cellules cancéreuses ont le pouvoir d'envahir les tissus avoisinants par extension directe mais aussi de se répandre dans tout l'organisme par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques et/ou sanguins.

7.1.2. Les étapes de la cancérogenèse [41] [59]

Les expériences pratiquées sur les animaux ont montré que le développement d'un cancer à partir d'un tissu sain peut nécessiter plusieurs décennies et passe par plusieurs phases :

▫ L'initiation :

C'est la phase où a lieu la première altération génétique d'une cellule normale. Les agents initiateurs, capables d'agir sur l'ADN et de provoquer une modification permanente et transmissible du matériel génétique proviennent soit de l'environnement, soit d'une réaction endogène. Si la cellule reste viable et que son ADN modifié n'est pas (ou mal) réparé, elle donnera naissance après division cellulaire à une cellule dite « mutée ».

▫ La promotion :

C'est une étape assez longue, au cours de laquelle des événements non génotoxiques* vont favoriser la prolifération de la cellule initiée, qui va alors être à l'origine d'un clone (lésion précancéreuse), puis d'une tumeur bénigne. De nombreux mécanismes épigénétiques contrôlant la multiplication cellulaire, l'apoptose et les communications intercellulaires sont impliqués et modulables par des facteurs endogènes (hormones et facteurs de croissance) et exogènes (nutriments, médicaments).

▫ La progression :

C'est la transition de la tumeur bénigne à la tumeur maligne. Cela consiste en l'accumulation de nouvelles altérations génétiques dans les cellules tumorales et l'acquisition par ces cellules de la capacité à quitter l'organe d'origine et à envahir d'autres organes. Tout ceci est progressif : vascularisation de la tumeur, invasion des tissus environnants, formation de métastases puis de tumeurs secondaires.

Mais la cancérogenèse ne se déroule pas toujours selon un schéma aussi tranché. Deux ensembles d'événements se superposent :

- accumulation d'altérations génétiques irréversibles,
- modulations épigénétiques* en partie réversibles, favorables ou défavorables à la cancérogenèse, induites par des facteurs endogènes (hormones, facteurs de croissance) ou exogènes (nutriments, xénobiotiques*) qui interviennent de multiples manières (modification de l'expression des gènes, activation ou inhibition de protéines régulatrices et d'enzymes...), en particulier sur les voies de régulation de la prolifération et/ou de la mort cellulaire.

La cancérogenèse implique l'activation de processus favorables au développement tumoral et l'affaiblissement de mécanismes protecteurs. La cancérogenèse est donc la résultante d'un ensemble de mécanismes coopératifs ou antagonistes qui se déroulent à l'échelle de la cellule, du tissu ou de l'organisme entier (schéma 8).

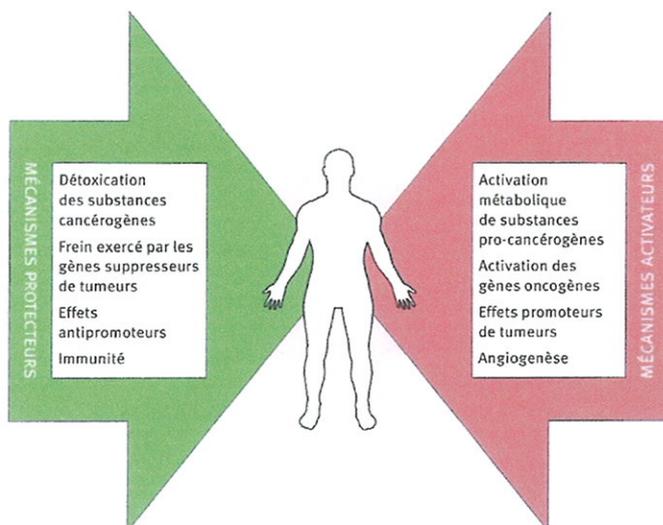


Schéma 8. Les mécanismes activateurs et protecteurs impliqués dans le processus de la cancérogenèse [59].

*définition en annexe 4.

7.1.3. Les marqueurs génétiques de la cancérogenèse

La division cellulaire est contrôlée de façon génétique par un équilibre entre des anti-oncogènes et des proto-oncogènes. Les anti-oncogènes vont inhiber la division cellulaire tandis que les proto-oncogènes vont la stimuler. Ces gènes peuvent subir des altérations de type :

- délétions majeures (translocation chromosomique, transposition),
- ou délétions mineures (lors de la transcription),

et conduire à deux types de gènes :

- les oncogènes,
- les gènes suppresseurs de tumeur (exemple : p53).

Les oncogènes agissent de manière dominante c'est-à-dire qu'il suffit qu'un seul allèle du gène normal (appelé proto-oncogène) soit modifié pour induire le développement de la tumeur. Par contre pour les gènes suppresseurs de tumeur, les deux allèles doivent être perdus ou inactivés pour permettre le développement tumoral.

L'inactivation par délétion ou mutation du gène p53 est fréquente dans de très nombreux cancers humains dont le cancer de la prostate.

7.2. Cancérogenèse prostatique [17]

Toute croissance tumorale exige une rupture de l'équilibre physiologique entre croissance cellulaire et mort cellulaire programmée.

La nécessité d'une cascade d'événements mutationnels explique que le cancer de la prostate survienne à un âge avancé et qu'il existe des états précancéreux.

Les androgènes jouent le rôle d'inducteurs de prolifération ; en se liant à leurs récepteurs au niveau des cellules de la prostate, ils stimulent la croissance et l'activité de ces cellules.

Hypothèse de cascade :

- mutation d'un premier oncogène sous l'effet d'une prédisposition génétique.
- délétion d'un gène suppresseur, qui aboutit à la formation d'une dysplasie intra-épithéliale.
- activation d'un deuxième oncogène qui se traduit par l'apparition d'un cancer microscopique.
- disparition d'un deuxième gène suppresseur, le cancer devient alors localement invasif.
- perte du gène suppresseur de l'invasion ce qui entraîne la généralisation du cancer, métastases.

3^{ème} Partie

*Sélénium
et
cancer de la prostate*

Sélénium et cancer de la prostate

De nombreuses études épidémiologiques ont étudié la relation entre le sélénium et le cancer. En 1969, aux Etats-Unis, Shamberger et Frost rapportaient que le statut en sélénium chez les humains semblait être inversement proportionnel au risque de plusieurs cancers [47]. Ensuite des études menées en Finlande, au Japon et aux Etats-Unis sur 5 000 à 11 000 individus ont mis en évidence qu'une faible concentration sérique en sélénium était associée à un risque augmenté de cancer [46] [51] [58]. Puis une étude prospective sur 34 000 hommes appartenant à une cohorte de professionnels de la santé (Université de Harvard) chez qui la concentration séléniée dans les ongles des orteils a été étudiée, a montré que le risque de cancer de la prostate était trois fois plus élevé dans le quintile le plus bas [62]. Et en 2001, une étude cas contrôle, menée à Baltimore, a apporté une preuve de plus en indiquant qu'un taux plasmatique de sélénium bas était associé à un risque de cancer de la prostate 4 à 5 fois plus important. Les résultats de cette étude ont également souligné une diminution significative des taux plasmatiques de sélénium avec l'âge, surtout après 70 ans [4]. Une méta-analyse*, publiée en 2005, portant sur 11 études épidémiologiques et 5 études cas témoins conclut que la prise de sélénium peut réduire le risque de cancer de la prostate de 28 % [15].

1. Etude clinique NPC

En 1996, l'étude Nutritional Prevention of Cancer (NPC), publiée dans le Journal of American Medical Association a causé une surprise dans le milieu scientifique. Cette étude en double aveugle, d'une durée de quatre ans et demi, portait sur 1312 sujets. Son but initial était de vérifier si une supplémentation en sélénium (à raison de 200 µg/j) pouvait avoir un effet bénéfique sur le cancer de la peau chez des sujets qui avaient déjà eu un épisode de cette maladie. Les résultats furent négatifs à ce titre, mais les chercheurs ont dans un deuxième temps, examiné l'impact de la supplémentation sur d'autres cancers et ont constaté que les sujets consommant du sélénium avaient beaucoup moins de cancers de la prostate (une diminution de 63%), de cancers colorectaux (58% de moins) et de cancers du poumon (46% de moins). Les sujets de ce groupe ont développé 39% moins de nouveaux cancers et leur taux global de mortalité par cancer était deux fois moindre. Cependant le taux global de mortalité, toutes causes confondues, n'était pas significativement différent entre les deux groupes [8]. Si on restreint l'analyse aux 843 patients qui avaient au début de l'étude, un taux de PSA ≤ 4 ng/mL, on dénombre seulement 4 cas de cancer de la prostate dans le groupe ayant reçu du sélénium contre 16 dans le groupe placebo [9]. Mais l'examen détaillé des résultats montre aussi que la supplémentation en sélénium réduit le risque de cancer de la prostate surtout chez les sujets dont le taux sanguin de sélénium était bas au début de l'essai [10].

*définition en annexe 4.

Les valeurs de la sélénémie aux Etats-Unis étant nettement supérieures aux valeurs moyennes européennes, on peut penser qu'un essai analogue à l'étude NPC, pratiqué en Europe révélerait un effet encore plus important. C'est l'objectif de l'étude PRECISE que nous allons évoquer dans le paragraphe suivant.

2. Les études épidémiologiques

2.1. Etude SU.VI.MAX (supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) [22] [23] [24] [52]

2.1.1. Contexte scientifique

Trois types de constatations scientifiques ont été à l'origine de l'idée d'une étude expérimentale de l'effet des minéraux et vitamines antioxydants :

- des enquêtes nutritionnelles, dans divers pays industrialisés, avaient montré qu'un pourcentage notable des sujets étudiés présentait des apports nutritionnels et/ou des taux sanguins assez bas pour un ou plusieurs micronutriments. Toutefois ces niveaux ne s'accompagnaient pas de manifestations cliniques patentées.
- des travaux biologiques avaient soulevé des hypothèses sur le rôle des radicaux libres dans divers phénomènes pathologiques et sur l'effet protecteur potentiel de nutriments antioxydants comme le bêta carotène, la vitamine C, la vitamine E, le zinc ou le sélénium.
- de nombreuses études transversales, cas témoin et prospectives avaient montré un lien statistique entre les cardiopathies ischémiques ou certaines localisations cancéreuses, et la consommation ou le taux sanguin d'un ou plusieurs nutriments antioxydants.

Bien que ces résultats soient en faveur de l'hypothèse de l'association d'un risque accru des maladies susmentionnées avec un apport bas d'antioxydants, la nature méthodologique de ces travaux et la grande variété des facteurs nutritionnels et sociaux associés avec la nutrition en minéraux et vitamines empêchent toute conclusion sur le caractère causal de ce lien. Il en découlait un besoin d'investigation complémentaire.

2.1.2. Objectifs

Mesurer l'effet d'un apport supplémentaire en vitamines et minéraux antioxydants, à dose nutritionnelle, sur la santé et, particulièrement sur l'incidence des cancers et des maladies cardiovasculaires.

Recueillir une large base de données pour l'étude des relations entre nutrition et santé.

2.1.3. Principe

Il s'agissait de comparer par cette étude expérimentale deux groupes de sujets recevant de façon continue, selon les mêmes modalités : l'un une association de minéraux et vitamines antioxydants donnés à doses nutritionnelles (principe actif), l'autre, un placebo.

2.1.4. Population

L'étude a inclus 13 027 sujets adultes volontaires (5141 hommes de 45 à 60 ans et 7886 femmes de 35 à 60 ans). Ces volontaires ont été recrutés à partir d'un panel de 80 000 volontaires sélectionnés au niveau national par une campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale). La composition de la cohorte approchait le plus possible celle de la population nationale pour les classes d'âge concernées.

Le recrutement de tous les sujets a été réalisé entre octobre 1994 et juin 1995.

La durée de surveillance a été de 8 ans ; l'étude s'est achevée le 1^{er} septembre 2002.

2.1.5. Méthode

Les sujets étaient répartis aléatoirement en deux groupes :

- un groupe principe actif
- un groupe placebo

L'attribution du type de capsule (principe actif ou placebo) a été faite, en double insu, par tirage au sort individuel, stratifié sur le sexe, la classe d'âge et certains facteurs de risque des pathologies étudiées.

Nutriments	Groupe principe actif	Groupe placebo
Vitamine C	120 mg	0
Vitamine E	30 mg	0
Bêta carotène	6 mg	0
Sélénium (levure sélénée)	100 µg	0
Zinc (gluconate)	20 µg	0

Tableau 4. Doses de nutriments administrées à chaque groupe dans l'étude SU.VI.MAX.

Les quantités journalières, ajoutées aux apports naturels par l'alimentation, permettaient d'assurer des apports en ces nutriments qui se situaient entre 1 et 3 fois les apports nutritionnels recommandés. Ces doses pourraient être obtenues par des conseils alimentaires et/ou la consommation d'aliments enrichis (tableau 4).

À cet égard l'étude SU.VI.MAX se situait donc dans une finalité « nutritionnelle » et non « pharmacologique ».

2.1.6. Critères de jugement

L'efficacité de l'intervention a été jugée sur quatre critères principaux :

- la mortalité globale,
- l'incidence des cancers, tous sites confondus,
- l'incidence de l'infarctus du myocarde,
- l'incidence de la cataracte.

D'autres critères ont néanmoins été étudiés :

- la mortalité par cancer et l'incidence de certaines localisations cancéreuses,
- la mortalité par cardiopathie ischémique et par mort subite de cause inconnue,
- l'incidence de l'angor.

2.1.7. Suivi des sujets

Il y a eu un suivi biologique, clinique, para-clinique et alimentaire :

Surveillance des événements santé et de la consommation alimentaire

Tous les événements santé, la « consommation médicale », l'observance et la morbidité ressentie ont été recueillis chaque mois.

La consommation alimentaire a été mesurée un jour tous les deux mois (sous forme d'un enregistrement de l'alimentation pendant 24 heures) grâce à un document iconographique spécialement conçu à cet effet.

Plusieurs autres questionnaires ont été envoyés aux participants. Ils recueillaient des informations dans des domaines variés comme la consommation tabagique, l'activité physique ou la qualité de vie.

Surveillance clinique

Le bilan médical réalisé comprenait :

- un examen clinique,
- un électrocardiogramme,
- la prise de tension artérielle,
- un frottis cervicovaginal (pour les femmes),
- une mesure de l'acuité visuelle,
- des mesures anthropométriques,
- une mammographie (pour les femmes de plus de 50 ans).

Surveillance biologique

Elle se faisait tous les deux ans, en alternance avec le bilan clinique.

Les principaux paramètres étudiés étaient, les vitamines et les oligoéléments antioxydants, l'hémoglobine, le bilan lipidique, la glycémie, l'iodurie. Ces constantes étaient mesurées sur tous les échantillons.

D'autres paramètres étaient étudiés seulement sur des sous échantillons, il s'agissait de :

- MDA (pigments),
- glutathion total,
- glutathion-peroxydase érythrocytaire sélénio-dépendante,
- superoxyde dismutase,
- sulfate de DHEA,
- ferritine sérique.

2.1.8. Résultats

Les principaux résultats sont :

- un risque plus élevé de cancers et de maladies cardiovasculaires chez les hommes dont les niveaux initiaux en bêta carotène sont les plus bas,
- pas d'effet des antioxydants, à doses nutritionnelles sur l'incidence des cardiopathies ischémiques,
- **une diminution de 31% du risque de cancer, tous sites confondus, chez les hommes ayant reçu les antioxydants, à doses nutritionnelles. Pas d'effet constaté chez la femme.**
- une diminution de 37% du risque de décès chez les hommes ayant reçu les antioxydants à doses nutritionnelles. Pas d'effet observé chez les femmes,
- pas d'effet des antioxydants sur la qualité de vie et le bien-être.

La supplémentation n'a pas eu d'effet sur le taux de PSA [39].

En conclusion, l'étude renforce l'idée que des recommandations pour la consommation à tout âge de la vie et pour les deux sexes, d'une alimentation saine, riche en fruits et légumes, sont d'actualité et doivent être renforcées.

2.2. Etude PRECISE (prevention of cancer intervention with selenium) [56] [53]

L'étude PRECISE est mondiale : des chercheurs de sept pays y participent (Royaume-Uni, Etats-Unis, Belgique, Pays-Bas, France, Suède et Danemark). Elle est coordonnée par l'équipe du Dr Clark.

2.2.1. Objectifs

Le but de cette étude est de prouver le rôle de la supplémentation en sélénium dans la prévention de certains cancers, en particuliers le cancer du colorectal, du poumon, de la prostate.

Plus précisément, le premier objectif est de déterminer la dose optimale de sélénium à apporter pour prévenir les cancers chez une population ayant une consommation journalière en sélénium modérée et chez une population ayant une très basse consommation en sélénium.

Le deuxième objectif est de surveiller sur un échantillon de 10% pris au hasard, la compliance et la toxicité liées à cette supplémentation.

2.2.2. Population

Cette étude inclut 52 500 personnes, 7500 par pays ; 50% de femmes et 50% d'hommes. Il s'agit de sujets âgés de 60 à 74 ans, de préférence en couple et demeurant depuis longtemps dans la même région.

Les malades chroniques et les personnes ayant une espérance de vie de moins de 3 ans n'ont pas été retenus pour cette étude.

2.2.3. Méthode

Les participants ont été répartis en quatre groupes, recevant des doses différentes de sélénium :

soit 100 µg de sélénium

soit 200 µg de sélénium

soit 300 µg de sélénium

soit un placebo

Le sélénium utilisé est de la L-sélénométhionine, SelenoPrecise®.

2.2.4. Critères de jugement

On va observer et juger l'incidence et la mortalité de trois types de cancers : colorectal, pulmonaire et de la prostate.

2.3. Etude SELECT (selenium and vitamin E cancer prevention trial) [33] [35] [11]

2.3.1. Objectifs

Le but de cette étude épidémiologique, est de déterminer si le sélénium et de la vitamine E seuls et combinés diminuent le risque de cancer de la prostate chez les hommes en bonne santé.

2.3.2. Population

Cette étude s'effectue sur une population de 35 534 hommes, âgés de 55 ans et plus pour les caucasiens et de 50 ans et plus pour les afro-américains, résidant dans différents pays : Etats-Unis, Porto Rico, Canada.

Le but du recrutement était que les minorités soient significativement représentées, ainsi parmi les 35 534 participants il y a :

- 15% de noirs,
- 5% d'hispaniques,
- 1% d'asiatiques.

A leur entrée dans l'étude, en juillet/août 2001, les sujets avaient tous un taux de PSA ≤ 4 ng/ml et une pression artérielle normale.

La période d'évaluation sera au minimum de 7 ans et au maximum de 12 ans.

2.3.3. Méthode

Etude randomisée, placebo contrôlé, en double aveugle.

Les participants seront répartis en 4 groupes qui reçoivent chacun une supplémentation quotidienne différente comme l'indique le tableau 5 ci-dessous.

Nutriment	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Sélénium (l-sélénométhionine)	200 µg	200 µg	0	0
Vitamine E (racémique acétate alpha-tocophéryl)	400 mg	0	400 mg	0

Tableau 5. Doses de nutriments administrées à chaque groupe de l'étude SELECT.

Conclusion :

Les études dont l'objectif est de vérifier l'efficacité et la non toxicité d'une substance destinée à être administrée à des populations saines afin d'empêcher ou de retarder l'apparition d'une maladie caractérisée par une très longue période de latence nécessitent des échantillons de taille importante et de très longues périodes d'observation. C'est le cas des études visant à démontrer le bénéfice du sélénium dans le cancer de la prostate comme les études PRECISE et SELECT. Les résultats de ces études en cours, sont attendus avec impatience pour clarifier le rôle du sélénium. S'ils sont positifs ils pourraient conduire à des recommandations précises sur la prise de sélénium dans la prévention du cancer de la prostate.

3. Mécanismes de l'action anticarcinogène du sélénium

3.1. Le sélénium : antioxydant

Il est nécessaire d'expliquer ce que sont les radicaux libres, quels sont leurs modes d'action, et en quoi le sélénium par l'intermédiaire de la glutathion-péroxydase, est un puissant antioxydant permettant de lutter contre ces espèces chimiques.

En 1987, B. Saal posait la question suivant : « Une des causes du cancer n'est-elle pas la formation de cellules anormales, sous l'action des radicaux libres, alliée à une tolérance anormale de l'organisme qui aurait du lutter contre leur existence ? ».

3.1.1. Les radicaux libres [36] [41]

▫ Définition :

Les radicaux libres sont des espèces instables, hyper-réactives par leur électron célibataire non apparié. Ils ont une durée de vie très courte, de l'ordre de 10^{-4} seconde. Ils jouent le rôle d'oxydants ou de réducteurs au cours de réactions caractérisées par le transfert d'un seul électron. Les réactions radicalaires sont très rapides et donnent souvent lieu à des mécanismes de propagation.

L'oxygène est à l'origine de plusieurs radicaux libres (anion superoxyde O_2^- , radical hydroxyle OH^\cdot) souvent regroupés sous le terme d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO).

▫ Formation :

• Sources endogènes

Il existe plusieurs processus de production *in vivo* :

- au niveau des mitochondries, les réactions d'oxydoréduction conduisent à la formation d'anions superoxydes.

- la phagocytose : dans les phagocytes et les polynucléaires, la NADPH-oxydase, activée par les bactéries, génère, en utilisant du NADPH et de l'oxygène moléculaire, des anions superoxydes.

- les oxydases : le catabolisme des acides nucléiques aboutit à la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène.

- la biosynthèse des prostaglandines : des anions superoxydes et du peroxyde d'hydrogène sont libérés lors de la synthèse des prostaglandines par la cyclooxygénase.

• Sources exogènes

Les radicaux libres engendrés par des sources extérieures ont tous un potentiel toxique très élevé, en particulier lorsqu'ils sont produits par voie physique : rayons α , rayons X, rayons ultraviolets, lumière.

▫ Les radicaux libres, à la fois utiles et néfastes :

Les radicaux libres sont produits par les leucocytes pour détruire les micro-organismes et les cellules tumorales. Ils sont un système puissant de signalisation puisqu'ils activent l'expression des cytokines, le chimiotactisme et la régulation du volume cellulaire. Leur utilité est donc indiscutable. Cependant en cas d'accumulation, lorsque la production est excessive ou quand les systèmes antioxydants sont insuffisants, ils vont engendrer les dommages évoqués ci-dessous.

▫ Toxicité :

Elle se manifeste à plusieurs niveaux :

- fragmentation des chaînes d'ADN : le radical hydroxyle peut en effet, s'additionner sur les doubles liaisons des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, et couper les sucres qui y sont associés, entraînant alors, à plus ou moins long terme, une mutagenèse, une cancérogenèse et une mort cellulaire.

- attaque des protéines membranaires : les groupements thiols des résidus cystéine sont facilement oxydables. Les pontages qui en résultent entraînent une modification de la conformation et de l'agencement des protéines. Les protéines de structures (collagène, élastine...) sont également facilement détruites par l'agression radicalaire, ce qui conduit à une désorganisation des fonctions des tissus de soutien. Les espèces réactives oxygénées altèrent la conformation structurale de la protéine p53, et un dysfonctionnement de cette protéine est associé à la progression de nombreux cancers, dont le cancer de la prostate [16].

- peroxydation des lipides membranaires : les phospholipides membranaires sont composés d'acides gras polyinsaturés, qui sont très sensibles à l'action des radicaux libres. Cette attaque conduit à la production de dérivés lipidiques intermédiaires comme l'hydroxyaldéhyde, l'hydroperoxyde, le dialdéhyde malonique. Ces molécules sont très réactives et propagent la réaction d'oxydation. Le dialdéhyde malonique est un produit très toxique qui serait impliqué dans la genèse des cancers.

L'action des radicaux libres sur les lipides cellulaires aboutit également à la formation d'un pigment cellulaire appelé lipofuscine, impliqué dans le vieillissement. Si ce pigment est produit en grande quantité, suite à un excès de radicaux libres, on observe un vieillissement prématuré, accéléré, voire pathologique. L'accumulation de lipofuscine est également à l'origine de maladies neurologiques.

▫ Régulation et protection de l'organisme :

L'organisme va contrôler les processus normaux endogènes où apparaissent ces radicaux libres, et protéger la cellule par différents systèmes :

- des mécanismes non enzymatiques par l'intermédiaire des vitamines E et C, des caroténoïdes et des acides aminés soufrés ;

- des mécanismes enzymatiques de destruction des radicaux oxygénés : superoxyde dismutase, catalase, peroxydase ;

- des mécanismes enzymatiques de destruction des peroxydes organiques : GSH-Px sélénodépendante, glutathion-S-transférase, GSH-Px non sélénodépendante.

Mais lorsque ces systèmes de défense sont dépassés, les radicaux libres peuvent alors agir par leurs effets délétères sur la cellule conduisant au stress oxydatif. Si celui-ci devient trop important une souffrance apparaît pouvant conduire à la nécrose et à la mort cellulaire.

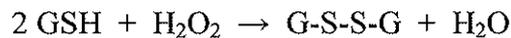
3.1.2. La glutathion-peroxydase : un moyen de lutte contre les radicaux libres [5] [7] [36] [41]

En 1979, Rotruck suggèrent que la nature protectrice du sélénium dérive de son rôle crucial dans le fonctionnement de la glutathion-peroxydase, enzyme essentielle dans la prévention des dommages résultant de la lipo-peroxydation.

La glutathion-peroxydase catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes organiques en eau et en alcool.

La glutathion-peroxydase agit à deux niveaux :

- elle catalyse, en présence de GSH, la dégradation du peroxyde d'hydrogène formé dans le cytoplasme selon la réaction :



- si le mécanisme de défense préventif inhibant la formation de radicaux libres toxiques n'a pas été suffisant pour éviter la lipoperoxydation, la glutathion-peroxydase réduit les peroxydes en leurs alcools correspondants, moins dangereux pour les cellules, selon les réactions suivantes :

Pour les hydroperoxydes lipidiques : $2 \text{ GSH} + \text{ROOH} \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$

Pour les lipidoalkoyles : $2 \text{ GSH} + 2 \text{ R}^* \rightarrow 2 \text{ RH} + \text{GSSG}$

Ces réductions catalysées par la glutathion-peroxydase sont couplées avec l'oxydation du glutathion, elle-même couplée avec l'oxydation du $\text{NADPH} + \text{H}^+$ en NADP , qui permet la régénération du glutathion réduit. Le $\text{NADP} + \text{H}^+$ est régénéré grâce à la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) alimentée par le shunt des pentoses phosphates. La concentration en GSH est le facteur limitant.

Dans la glutathion-peroxydase, la séléncystéine se trouve sous forme séléniol et constitue le site actif de l'enzyme. Le séléniol est le donneur d'électron.

La forme séléniolate réagit en premier avec un hydroperoxyde pour former un dérivé sélénié qui ensuite forme lentement un complexe avec le GSH (schéma 9). Ce nouveau complexe formé est rapidement transformé en sélénosulfite, qui réagit avec une seconde molécule de GSH, relargant le GSSG et l'enzyme sous la forme d'anion sélénié qui peut alors démarrer un nouveau cycle catalytique.

La régénération de l'enzyme nécessite donc deux molécules de glutathion.

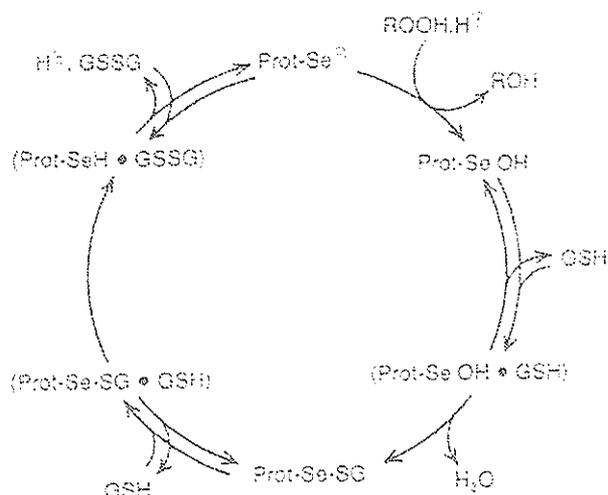


Schéma 9. Cycle catalytique du sélénium dans la glutathion-peroxydase.

Quatre isoenzymes de la glutathion-peroxydase ont été identifiées :

- la GSHPx-1 : présente au niveau des érythrocytes, des reins, du foie. Elle métabolise l'eau oxygénée et les hydroperoxydes des acides gras mais à un moindre degré, les hydroperoxydes phospholipidiques.
- la phospholipide-hydroperoxyde glutathion-peroxydase (PHGPx) : isolée du foie mais présente également en abondance dans le cœur, le cerveau, les testicules post-pubertaires. C'est une enzyme cytosolique, qui réduit les hydroperoxydes d'origines diverses.
- la glutathion-peroxydase plasmatique (GSHPx-P) : elle réduit les peroxydes d'hydrogène.
- la glutathion-peroxydase du tractus gastro-intestinal (GSHPx-GI) : isolée du foie et du tractus gastro-intestinal, elle catalyse la réduction de l'eau oxygénée.

La glutathion-peroxydase, en synergie avec d'autres molécules : superoxyde dismutase, catalase, vitamine E (alpha-tocophérol), vitamine C, lutte contre le stress oxydatif qui est à l'origine de pathologies très diverses telles que accidents cardiovasculaires, vieillissement prématuré et cancers.

3.2. Action immunostimulante [41]

Certains auteurs expliquent, le rôle positif du sélénium dans la prévention du cancer humain, par une action d'immunostimulation. Un apport élevé de sélénium renforce la réponse immunitaire.

Une déficience nutritionnelle en sélénium est associée à une suppression des fonctions immunes, cellulaires et humorales, qui pourraient prédisposer à la cancérogenèse.

Le sélénium augmenterait la production des immunoglobulines et l'activité des cellules natural killer (NK).

Une étude effectuée sur des rats, par Pétrie en 1989, a montré qu'un apport de sélénium à des taux bas et moyens pendant 10 semaines entraînait, chez les animaux, une augmentation du nombre de ces cellules NK et de lymphocytes cytotoxiques. Ainsi le sélénium pourrait inhiber, en partie, l'oncogenèse en augmentant les fonctions des cellules NK de l'hôte.

Le sélénium aurait un effet sur l'immunité humorale mais le mécanisme reste encore non élucidé. Il serait peut être dû au rôle protecteur de la glutathion-peroxydase contre l'oxydation des membranes des cellules immunocompétentes. Les fonctions membranaires de reconnaissance des antigènes, la transmission du message immunitaire et la libération des médiateurs étant ainsi protégées.

La supplémentation en sélénium accroît la rapidité de la réponse immunitaire des lymphocytes T par stimulation de la reconnaissance initiale de l'antigène.

La phagocytose induit la production de radicaux libres et de peroxyde d'hydrogène, ce qui représente un danger pour le macrophage. Mais les phagocytes contiennent de la glutathion-peroxydase séléno-dépendante qui les protège contre leur propre production de radicaux libres.

3.3. Action sur le cycle cellulaire [36]

Tout d'abord, décrivons les lignées de cellules de cancer de la prostate sur lesquelles ont été réalisées les expériences *in vitro* et qui ont permis la mise en évidence des effets du sélénium sur le cycle cellulaire.

- la lignée LNCaP : lignée androgénodépendante
Elle a été établie en 1977, à partir de fragments biopsiques d'une métastase ganglionnaire d'un cancer prostatique modérément différencié diagnostiqué un an plus tôt chez un patient caucasien de 50 ans.
- la lignée DU 145 : lignée non androgénodépendante
Elle a été établie en 1975, à partir d'une métastase cérébrale d'un homme caucasien de 69 ans atteint d'un cancer prostatique métastatique.
- la lignée PC 3 : lignée non androgénodépendante
Elle provient de la mise en culture d'une métastase localisée au niveau des vertèbres lombaire d'un patient caucasien de 62 ans présentant un adénocarcinome prostatique peu différencié.

3.3.1. Rappel sur le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire correspond à la période comprise entre deux divisions cellulaires. Il comprend 4 phases qui s'enchaînent de la façon suivante : G1, S, G2 et M. La synthèse de l'ADN a lieu pendant la phase S et la mitose au cours de la phase M.

Le cycle cellulaire est contrôlé par plusieurs types de protéines dont les kinases cycline dépendantes (cdk). Les inhibiteurs de cdk tel que p21, inhibiteur de cdk-2, empêchent le passage G1 → S.

Lorsque que la protéine anti-oncogène p53 est stimulée, elle active la synthèse de p21 d'où inhibition de cdk-2. Le cycle cellulaire est donc momentanément arrêté pour permettre à la cellule de réparer ses lésions. S'il y a trop de mutations et que les réparations sont insuffisantes, p53 oriente alors vers la mort cellulaire.

3.3.2. Action du sélénium sur le cycle cellulaire

In vitro, l'exposition de cellules LNCaP, à de fortes concentrations de sélénite de sodium, qu'elle soit aiguë ou chronique induit un stress oxydatif. Mais si l'exposition aiguë provoque des dommages au niveau des mitochondries et la mort des cellules, l'exposition chronique, elle, conduit à une inhibition de la croissance par arrêt du cycle de la cellule, augmentation du nombre des mitochondries et des enzymes mitochondriales et seulement une faible induction de l'apoptose. L'expression de plusieurs protéines est augmentée lors de l'exposition chronique au sélénite de sodium, parmi lesquelles la manganèse superoxyde dismutase et la protéine p21^{WAF1/CIP1} qui sont impliquées dans l'inhibition de la croissance cellulaire [66]. La protéine p21^{WAF1/CIP1} appartient à la famille des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines et est indispensable à l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 en réponse à des lésions de l'ADN.

In vitro, lorsque que l'on incube des cellules LNCaP et PC3 avec 150 µM de DL-sélénométhionine on constate un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et une réduction de 80% de la phase S uniquement pour les cellules LNCaP, aucun effet sur les cellules PC3. Cependant des cellules PC3 transfectées avec le récepteur aux androgènes présentent un arrêt en G2/M et une diminution marquée de la phase S. Ces résultats suggèrent que les propriétés anti-prolifératives du sélénium envers les cellules humaines du cancer de la prostate sont dépendantes de la présence de récepteurs aux androgènes au sein de celles-ci. Dans le même temps on note une induction significative de Cip 1/p21 et Kip 1/p27 qui sont des inhibiteurs de cdk [54].

La sélénométhionine provoque une augmentation de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2-M dans les cellules de cancer de la prostate [38].

3.4. Effet du sélénium sur la croissance cellulaire

Les cellules tumorales sont plus sensibles au sélénium (sous forme sélénométhionine) que les cellules normales, en ce qui concerne l'inhibition de la croissance cellulaire [44].

In vitro, des expériences menées avec différentes formes de sélénium, sélénite, sélénométhionine et dérivé méthylé du sélénium ont montré que pour chacun des trois composés étudiés, l'inhibition de croissance est dose dépendante. Le sélénite à des concentrations micromolaires provoque une importante vacuolisation du cytoplasme des cellules, leur détachement du milieu de culture ; on constate une diminution de la synthèse d'ADN. Le sélénite peut également provoquer une fragmentation de l'ADN et la mort des cellules par nécrose. La sélénométhionine, à concentration micromolaire, cause apoptose et mitoses aberrantes des cellules. Les effets antiprolifératifs de sélénométhionine sont cytostatiques plutôt que cytotoxiques. Se-méthylsélénocystéine provoque l'arrêt du cycle cellulaire en phase S associé à une diminution marquée de l'activité cdk2 kinases [42].

3.5. Induction de l'apoptose

L'apoptose, également appelée mort cellulaire programmée, définit le processus physiologique par lequel des cellules sont éliminées lors du développement et d'autres événements biologiques normaux.

Elle se caractérise par une rétractation progressive de la cellule, avec condensation de la chromatine et du cytoplasme, suivie d'une fragmentation de l'ADN aboutissant à la formation de fragments cellulaires appelés corps apoptotiques qui seront digérés par les macrophages ou les cellules voisines.

Les mécanismes de l'apoptose sont assez complexes ; nous retiendrons qu'il existe deux voies :

- la voie extrinsèque, où la liaison de ligands à des récepteurs membranaires (tels que Fas, TNF-R1, TRAIL R1 et R2) permet l'activation des protéines FADD et caspases 8,
- la voie intrinsèque où il y a altérations des mitochondries, relargage de cytochrome C et activation de caspase 9.

Les deux voies conduisent à l'activation de caspases effectrices, essentiellement caspase 3, dont les activités protéolytiques sont nombreuses.

Les caspases sont des cystéines protéases qui participent aux nombreux événements protéolytiques qui ont lieu dans une cellule en apoptose. Leur rôle est d'éteindre les voies protectrices et d'activer les molécules qui vont participer à la destruction cellulaire.

La protéine Akt (aussi appelée PKB) joue un rôle essentiel dans la régulation de l'apoptose ; elle stimule la prolifération et la survie cellulaire. La protéine Akt est inhibée par le gène PTEN.

L'inhibition de l'apoptose est un facteur contribuant au développement de l'adénocarcinome prostatique. Nous allons voir que de nombreuses publications indiquent que le sélénium peut induire l'apoptose dans des cellules de cancer de la prostate.

En fonction de la forme du sélénium et de la lignée de cellules de cancer de la prostate, les acteurs de l'apoptose sont différents [25].

Action du méthylsélénol et de ses précurseurs :

L'apoptose induite par l'acide méthylsélénique (MSeA), un précurseur du méthylsélénol, dans les cellules DU 145, s'accompagne de l'activation de multiples caspases (3, 7, 8 et 9), de la libération de cytochrome c, du clivage de poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) et de la fragmentation d'ADN. Le détachement cellulaire provoqué par MSeA est un pré-requis pour l'activation des caspases et l'exécution de l'apoptose. Ce processus ressemble à l'anoxie, un mode spécial d'induction de l'apoptose dans lequel les cellules adhérentes perdent le contact avec la matrice extracellulaire [32].

L'exposition de cellules de la lignée DU 145 à MSeA conduit à une diminution rapide et importante du taux de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). La concentration de MSeA requise pour supprimer l'expression de VEGF est beaucoup plus basse que celle nécessaire pour induire l'apoptose [30]. Les travaux de Jiang *et al.* suggèrent que ces effets inhibiteurs, du MSeA, sur les protéines VEGF et MMP-2 (Matrix MetalloProteinase-2) précèdent ou sont indépendants de l'inhibition de la croissance cellulaire et de l'apoptose.

L'exposition des cellules DU 145 au méthylsélénol, généré à partir de séléno-L-méthionine sous l'action de méthioninase, conduit au clivage médié par les caspases, de poly (ADP-

ribose) polymérase, à la fragmentation nucléaire et à l'apoptose morphologique. Les effets biochimiques constatés sont similaires à ceux observés lors de l'exposition à l'acide méthylsélénique comme par exemple l'inhibition de la protéine kinase Akt et des kinases régulatrices extracellulaires cdk-1, cdk-2. Ces résultats laissent supposer que méthylsélénol est un métabolite actif du sélénium capable d'induire l'apoptose médiée par les caspases. Ceci laisse entrevoir des possibilités pour l'utilisation de séléno-L-méthionine comme prodrogue [57].

L'acide méthylsélénique déclenche des réactions d'oxydoréduction au niveau des groupements thiols des protéines pouvant conduire au niveau du réticulum endoplasmique à des protéines mal repliées c'est-à-dire dont la configuration est anormale. L'accumulation de ce type de protéines provoque un stress et entraîne l'activation de la voie de réponse aux protéines mal repliées, appelée UPR (unfolded protein response) [60] [67]. L'UPR a pour but d'augmenter les capacités cellulaires d'élimination des protéines incorrectes, mais elle peut aussi aboutir à la mort de la cellule par apoptose si le stress est trop intense ou de trop longue durée.

Ainsi la voie de l'UPR pourrait être un des mécanismes contribuant à l'action anticancéreuse du sélénium.

Certaines cellules tumorales sont résistantes au TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), agent cytotoxique qui normalement induit l'apoptose. Or, à Philadelphie, une équipe de chercheurs a montré que l'administration concomitante de TRAIL et de MSeA produit des effets synergiques sur l'induction de l'apoptose dans les cellules du cancer de la prostate qu'elles soient androgènes dépendantes (LNCaP) ou non (DU 145) [61].

Action du sélénite :

L'exposition aiguë au sélénite, de cellules type LNCaP, provoque des dommages au niveau des mitochondries et une mort cellulaire principalement de type apoptose [66].

Le sélénite inhibe la croissance cellulaire et induit l'apoptose dans les cellules du cancer de la prostate androgènes dépendantes. Cette apoptose est corrélée à une diminution du ratio d'expression Bcl-2 : Bax. Bcl-2 est un gène régulant négativement l'apoptose [28]. Bcl-2 est un marqueur biologique du cancer de la prostate. Il est surexprimé dans 27 à 40% des cancers de la prostate au moment du diagnostic et est associé à un mauvais pronostic [42].

Dans les cellules LNCaP, la phosphorylation de p53 au niveau Ser-15, induite par le sélénite semble être une étape importante pour l'activation de l'apoptose médiée par les caspases engageant à la fois les voies de caspase-8 et caspase-9 [31].

En 2006, une étude a confirmé que l'apoptose induite par le sélénite est médiée par les superoxydes et p53 dépendante. Le sélénite induit la production d'une grande quantité de superoxydes qui vont activer p53, un des acteurs à la voie intrinsèque de l'apoptose.

L'activation de p53 augmente la production de superoxydes, il y a donc une boucle d'amplification [34] [65].

Plusieurs travaux indiquent que le sélénium, notamment la forme sélénométhionine induit l'apoptose sélectivement dans les cellules cancéreuses, les cellules normales étant elles préservées [20] [38]. Pour expliquer cet effet, Husbeck suggère qu'un niveau plus élevé de la manganèse superoxyde dismutase, dans les cellules normales, pourrait contribuer à une mort sélective des cellules cancéreuses chez un patient atteint de cancer de la prostate [27].

Action de l'association sélénométhionine + méthioninase :

Dans les cellules LNCaP, le cotraitement par sélénométhionine + méthioninase provoque une élévation des superoxydes, de p53 phosphorylé (Ser15), de p53 total, de Bax, de p21(Waf 1) et l'activation de la voie intrinsèque de l'apoptose. L'apoptose induite par l'association sélénométhionine + méthioninase est médiée par les superoxydes et p53 dépendante [64].

3.6. Modulation de l'expression des récepteurs aux androgènes

L'acide méthylsélénique (MSeA) diminue significativement l'expression des récepteurs aux androgènes et le PSA dans les cellules LNCaP. Fort de ces premières constatations, des investigations ont été menées et ont permis de découvrir que le MSeA bloque la transcription des récepteurs aux androgènes [12].

Le sélénite et l'acide méthylsélénique perturbent le fonctionnement des récepteurs aux androgènes par des mécanismes différents. L'inhibition de l'expression des récepteurs aux androgènes et de leur activité par le sélénite passe par le mécanisme d'oxydoréduction impliquant glutathion, superoxyde et Sp1 (facteur trans-régulateur du taux de transcription) [26].

L'interleukine IL-6 peut moduler l'expression des récepteurs aux androgènes et favoriser la progression du cancer de la prostate. Le sélénite de sodium pourrait inhiber l'activation des récepteurs aux androgènes induite par IL-6, par augmentation de l'expression de c-jun dans les cellules LNCaP. Une surexpression de c-jun provoque en effet un blocage de l'activation des récepteurs aux androgènes par IL-6 [19].

4. La supplémentation en sélénium

4.1. Les formes chimiques du sélénium utilisées pour la supplémentation [36]

Les formes minérales, sélénite et sélénate de sodium, ont été longtemps utilisées dans les études *in vitro* pour étudier l'effet anticarcinogène du sélénium. Aujourd'hui les formes organiques (sélénométhionine) tendent à être privilégiées pour deux raisons :

- une meilleure absorption intestinale de la sélénométhionine, 90 % contre 60 % pour le sélénite de sodium.
- la richesse des aliments en sélénométhionine, principale forme de sélénium chez les végétaux et les animaux.

Le corps humain excrète les excédants de sélénium inorganique, alors qu'il stocke le sélénium organique excédentaire dans le sang et les tissus pour l'utiliser plus tard. Cela laisserait à penser que le sélénium organique est donc la forme à privilégier pour une supplémentation. Mais si l'on compare les formes organiques et minérales, il apparaît que le sélénite est plus efficace que la sélénométhionine dans l'inhibition de la tumorigenèse induite chimiquement chez l'animal [18].

Les études d'Ip, Ganther, Thompson *et al.* ont permis de cibler les intermédiaires actifs du sélénium impliqués dans la protection contre le cancer. Ils ont notamment démontré que la formation de H₂Se n'est pas essentielle pour l'activité anticarcinogène. Les composés du sélénium, tel que Se-méthylsélénocystéine, qui sont capables de générer une quantité régulière de métabolites monométhylés, pourraient avoir un bon potentiel en chimioprévention. Tandis que les composés du sélénium qui sont rapidement métabolisés en diméthylsélénium, exhalé, sont peu intéressants. Le degré de méthylation serait donc un facteur important [42]. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il y a chez l'Homme un polymorphisme génétique connu pour affecter les capacités de méthylation. Les individus, chez lesquels les enzymes catalysant la méthylation de H₂Se ont une faible activité seront peu réceptifs aux sels de sélénium inorganiques et à la sélénoéthionine. Par contre ils répondront bien aux composés du sélénium libérant des formes monométhylées.

D'après Drake, les composés ayant le meilleur potentiel anticancéreux sont le sélénite de sodium et l'acide sélénié. Ces composés exercent leurs effets par oxydation directe des groupements thiols des substrats cellulaires et sont plus efficaces que les formes fréquemment utilisées dans les compléments alimentaires : sélénoéthionine et Se-méthylsélénocystéine qui sont dépourvues de capacités oxydantes. Le sélénate, précurseur immédiat du sélénite semble également intéressant, moins que le sélénite mais plus que les formes organiques. Les sélénoéthers tel que sélénoéthionine et Se-méthylsélénocystéine ne sont pas des agents oxydants et doivent donc d'abord être convertis en méthylsélénol, lequel pourra ensuite être oxydé en acide méthylsélénié [13].

En conclusion aucune recommandation précise ne peut être donnée quant à l'utilisation préférentielle des formes organiques ou minérales pour la supplémentation orale. Les deux formes sont d'ailleurs retrouvées dans les médicaments et compléments alimentaires actuellement sur le marché.

4.2. Les spécialités pharmaceutiques contenant du sélénium

Ces spécialités pharmaceutiques ont une A.M.M (autorisation de mise sur le marché), délivrée par l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS), qui conditionne leur commercialisation.

Un rapport « vitamines et oligo-éléments » de février 1988, modifié le 7 mars 2002, définit les conditions aménagées pour l'obtention d'A.M.M d'oligoéléments et de vitamines.

Les indications thérapeutiques de ses médicaments sont fixées en fonction des doses et des associations, ce qui aboutit à trois catégories de médicaments :

- médicament modificateur du terrain. Leur efficacité n'a pas été démontrée selon les critères méthodologiques actuels en raison de leur ancienneté.
- médicament utilisé pour le traitement ou la prophylaxie des carences.
- médicament utilisé dans la prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré.

Il existe des spécialités qui contiennent que du sélénium (tableau 6) et d'autres qui renferment du sélénium, associé à d'autres vitamines et minéraux (tableau 7).

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique du sélénium	Voie d'administration/forme	Indications
Granions de sélénium® (Lab. des Granions)	960 µg	minérale ?	orale/ampoule	utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées
Oligostim® (Dolisos)	19 µg	levure enrichie en sélénium	orale/comprimé	utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées
Sélénion® (Labcatal)	40 µg	levure enrichie en sélénium	orale/capsule	utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées
Sélénium injectable Aguettant® (Aguettant)	10 µg/mL	sélénite de sodium	parentérale (IV)/flacon	solution de supplémentation en sélénium pour la nutrition entérale ou parentérale prolongée /prévention ou correction des états de carence, tout particulièrement dans les situations où un déficit peut être attendu
Sélénium Microsol® (Herbaxt)	40 µg	sélénite de sodium	orale/solution buvable unidose	utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées
Sélénium Oligosol® (Labcatal)	100 µg	sélénite de sodium	orale/ampoule	utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées

Tableau 6 : Spécialités pharmaceutiques contenant uniquement du sélénium [55].

Spécialités (Laboratoire)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique du sélénium	Voie d'administration/forme	Indications
<i>Bétasélen®</i> (Arkopharma)	100 µg	sélénite de sodium	orale/gélule	traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle
<i>Bio-Sélénium®</i> (Herbaxt)	35 µg	levure enrichie en sélénium	orale/capsule	utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'affections musculaires et cutanées
<i>Decan®</i> (Aguettant)	70 µg/40 mL	sélénite de sodium	parentérale (IV)/flacon	utilisé dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base ou modérément augmentés en oligo-éléments au cours de la nutrition parentérale
<i>Multivitamines UPSA®</i> (UPSA)	25 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé effervescent	prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime carencé ou déséquilibré de l'adulte et de l'adolescent
<i>Nonan®</i> (Aguettant)	100 µg/100 mL	sélénite de sodium	parentérale (IV)/flacon	apport équilibré en oligo-éléments, notamment au cours de la nutrition parentérale
<i>Tracitrans®</i> (Fresenius Kabi France)	5 µg/mL	sélénite de sodium	parentérale (IV)/ampoule	apport en oligo-éléments dans le cadre d'un protocole nutritionnel par voie intraveineuse pour couvrir les besoins de base au cours de la nutrition parentérale

Tableau 7 : Spécialités pharmaceutiques contenant du sélénium associé à d'autres oligoéléments et/ou vitamines [55].

4.3. Les compléments alimentaires contenant du sélénium

Les compléments alimentaires sont gérés par l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (A.F.S.S.A) et la direction générale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes (D.G.C.C.R.F) au plan de la composition et d'éventuelles allégations.

Leur définition est donnée dans le décret n° 2006-352 du 20 Mars 2006.

On entend par « complément alimentaire », les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisées sous forme de dose, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte goutte et les autres formes

analogues de préparations liquides, ou en poudre, destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

Les compléments alimentaires ne sont pas soumis à des restrictions de lieux de vente : ils sont disponibles dans les officines mais aussi dans les grandes surfaces, les parfumeries, les magasins diététiques, sur internet...

Pour produire des suppléments de qualité thérapeutique, l'industrie pharmaceutique a de plus en plus recours à des extraits de levures nourries au sélénium. Ces suppléments renferment une forme organique de sélénium (sélénométhionine et sélénocystéine) qui est mieux absorbée par l'organisme que les formes inorganiques (sélénite et sulfure de sélénium, par exemple). Bien que, dans le passé, certains auteurs aient manifesté des doutes quant à ces préparations à base de levure, les résultats d'une synthèse publiée en 2004 et ayant porté sur une douzaine d'essais cliniques confirment leur efficacité et leur innocuité [43].

La liste des compléments alimentaires contenant du sélénium, figurant au dictionnaire Vidal® 2007 est longue comme le montre le tableau 8 qui suit.

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique du sélénium	Voie d'administration/forme	Visée
Actymine® (Codifra)	25 µg	sélénium sur levure	orale/capsule	cosmétique
Actypral anti-radicaux libres® (Codifra)	50 µg	levure sélénée	orale/gélule	générale
Alvityl Plus® (Solvay Pharma)	50 µg	non précisée	orale/comprimé enrobé	générale
Antioxydant 200® (Synergia)	50 µg	sélénium sur levure	orale/capsule	générale
Antioxydant F4® (Synergia)	37 µg	sélénium sur levure	orale/capsule	générale
Arbum® (Jaldes)	18,75 µg	levure sélénée	orale/gélule	cosmétique
Azinc à croquer® (Arkopharma)	48 µg	sélénate de sodium	orale/comprimé à croquer	générale
Azinc effervescent® (Arkopharma)	50 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé effervescent	générale
Azinc optimal® (Arkopharma)	25 µg	levure riche en sélénium	orale/gélule	générale
Bio-antioxydant® (Pharma Nord)	50 µg	L-sélénométhionine	orale/comprimé	générale

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique de sélénium	Voie d'administration/forme	Visée
Bi-ostéo® (Synergia)	25 µg	sélénate de sodium	orale/capsule	générale
CARDIOM3® (Isodis Natura)	20 µg	levure de sélénium	orale/capsule	générale
Cledist® (Jaldes)	75 µg	levure séléniée	orale/comprimé	générale
Diabon® (Merck Médication Familiale)	75 µg	levure séléniée	orale/comprimé	générale
Dioptec confort lacrymal® (Dergam)	37,5 µg	levure de séléniée	orale/capsule	oculaire
Doriance Anti- âge® (Plantes et médecines, Pierre Fabre)	50 µg	sélénite de sodium	orale/capsule	cosmétique
Doriance Solaire® (Plantes et médecines, Pierre Fabre)	25 µg	sélénite de sodium	orale/capsule	cosmétique
Ergybiol® (Nutergia)	250 µg/100 g	sélénite de sodium	orale/solution buvable	générale
Evestrel Jour Nuit® (Theramex)	50 µg	levure de bière riche en sélénium	orale/comprimé	fémnine
Exfoliac femme perfection® (Merck Médication Familiale)	75 µg	sélénium levure	orale/capsule	cosmétique
Gerimax 50+® (Merck Médiaction Familiale)	50 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	générale
Gestarelle G® (Iprad santé)	30 µg	levure séléniée	orale/capsule	fémnine
Gestarelle M® Gestarelle S® (Iprad santé)	60 µg	levure séléniée	orale/capsule	fémnine générale
Gynalpha plus® (Laboratoire CCD)	75µg	sélénium sur levure	orale/gélule	fémnine
Isoxan forme® (NHS)	16,6 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	générale
Isoxan croissance® (NHS)	25 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé à croquer	générale

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique de sélénium	Voie d'administration/forme	Visée
Isoxan senior® (NHS)	23,3 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	générale
Isoxan endurance® (NHS)	38,3 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	générale
Isoxan sport force® (NHS)	57,5 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	générale
Lacry +® (Europhtha)	37,5 µg	levure séléniée	orale/capsule	oculaire
Lecitone Se® (Nutrisanté)	25 µg	levure séléniée	orale/capsule	générale
Léro DNV® (Léro)	50 µg	levure séléniée	orale/capsule	générale
Léro RHU® (Léro)	25 µg	levure séléniée	orale/capsule	générale
Natalience® (Léro)	35 µg	levure séléniée	orale/capsule	fémnine
Superoxylase® (Léro)	50 µg	levure séléniée	orale/capsule	générale
Liporegul® (Léro)	35 µg	levure séléniée	orale/capsule	générale
Prémunil® (Léro)	50 µg	levure séléniée	orale/capsule	générale
Léro solaire® Léro derm® (Léro)	35 µg	levure séléniée	orale/capsule	cosmétique
NAT'OS® (Monin- Chanteaud)	50 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé pelliculé	générale
Naturophtha macula® (Horus Pharma)	50 µg	sélénite de sodium	orale/gélule	oculaire
Normalite 1000® (Codifra)	37,5 µg	levure séléniée	orale/gélule	générale
Nutri-vital® (Synergia)	25 µg	sélénium sur levure	orale/comprimé	générale
Nutrof® (Théa)	25 µg	levure de sélénium	orale/capsule	oculaire
Nutrof total® (Théa)	23 µg	levure séléniée	orale/capsule	oculaire
Ocuvite lutéine® (Chauvin)	10 µg	levure de sélénium	orale/comprimé	oculaire
Oemine sélénium® (Phytobiolab)	75 µg	levure séléniée	orale	générale

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique de sélénium	Voie d'administration/forme	Visée
Oenobiol anti-rides Q10 anti-âge® Oenobiol lifting anti-age® (Oenobiol)	75 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique
Oenobiol solaire intensif® Oenobiol solaire intensif hydratant® Oenobiol homme solaire intense® (Oenobiol)	50 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique
Oligobs allaitement au malt® (CCD)	30 µg	sélénium sur levure	orale/gélule	fémnine
Oligobs M® (CCD)	75 µg	levure de sélénium	orale/comprimé	fémnine
Oligobs maxiode® (CCD)	18,75 µg	sélénite de sodium	orale/gélule	fémnine
Oligobs optima® (CCD)	30 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	fémnine
Oxelio® (Jaldes)	75 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique
Oxelio junior® (Jaldes)	25 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique
Pharmaton Capsergy® (Boehringer)	50 µg	sélénite de sodium	orale/capsule	générale
Pharmaton Effergy® (Boehringer)	50 µg	sélénate de sodium	orale/capsule	générale
Phyto solaire® (Phytosolba)	75 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique
Phyto soja équilibre pré- ménopause® (Phytosolba)	25 µg	sélénite de sodium	orale/gélule	fémnine
Procéane vit et minéraux® (Procéane)	36 µg	levure riche en sélénium	orale/comprimé pelliculé	générale
Prostabiol® (Nutrisanté)	25 µg	levure sélénée	orale/capsule	urinaire
Régéderm® (Synergia)	25 µg	sélénium sur levure	orale/capsule	cosmétique

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique de sélénium	Voie d'administration/forme	Visée
Sélénium-ACE Richelet® (Merck Médication Familiale)	75 µg	levure sélénée	orale/comprimé	générale
Visioselen® (Merck Médication Familiale)	75 µg	levure sélénée	orale/comprimé	oculaire
Helioselen® (Merck Medication Familiale)	37,5 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique
Sélénium +Zinc® (Pharma nord)	50 µg	levure de sélénium	orale/comprimé	générale
Sérénité grossesse® (Synergia)	25 µg	non précisée	orale/comprimé	féminine
Stimunal® (Poirier)	50 µg	non précisée	orale/gélule	générale
Supradyn intensia® Cpr à avaler, effervescent (Bayer Santé Familiale)	50 µg	sélénate de sodium	orale/comprimé	générale
Supradyn intensia® Cpr à croquer (Bayer Santé Familiale)	25 µg	sélénite de sodium	orale/comprimé	générale
Suvéal grossesse® (Densmore)	20 µg	levure enrichie en sélénium	orale/capsule	féminine
Suvéal grossesse fer® (Densmore)	20 µg	levure enrichie en sélénium	orale/capsule	féminine
Suvéal allaitement® (Densmore)	20 µg	levure enrichie en sélénium	orale/capsule	féminine
Suvéal maturité® (Densmore)	50 µg	levure de sélénium	orale/capsule	féminine
Suvéal antioxydanr® (Densmore)	50 µg	levure de sélénium	orale/gélule	féminine
Suvéal capillaire® (Densmore)	50 µg	levure sélénée	orale/capsule	cosmétique

Spécialités (Laboratoires)	Dose de sélénium par prise unitaire	Forme chimique du sélénium	Voie d'administration/forme	Visée
Trioptec® (Dergam)	34 µg	levure de sélénium	orale/capsule	oculaire
Vitalux® (Novartis Pharma SAS)	10 µg	levure riche en sélénium	orale/capsule	oculaire
Vitalux Plus® (Novartis Pharma SAS)	50 µg	sélénite de sodium	orale/capsule	oculaire

Tableau 8. Compléments alimentaires contenant du sélénium [55].

Conclusion :

Les compléments alimentaires à base de sélénium sont nombreux, surtout depuis l'étude SU.VI.MAX. Ils sont intéressants pour compléter les personnes dont les apports se situent en dessous des apports nutritionnels recommandés. Cependant les données actuellement disponibles en France ne permettent pas de recommander l'utilisation de ces suppléments en automédication. Il est important de rappeler que de fortes doses d'antioxydants, peuvent avoir un effet pro-oxydant, et ainsi avoir des conséquences contraires à celles attendues avec des doses nutritionnelles.

Conclusion

Le sélénium est un oligoélément indispensable largement présent dans l'environnement mais en quantité très variable selon la nature géologique des sols. Cette disparité se répercute au niveau des plantes, des animaux et des hommes. Une supplémentation des sols en sélénium a du être mise en place dans les régions séléniprives de Chine pour éradiquer la maladie de Keshan.

Le sélénium est le site actif de la glutathion-péroxydase, enzyme de détoxification de H_2O_2 et des hydroperoxydes organiques. A ce titre, il constitue un puissant antioxydant, capable de protéger l'organisme des effets délétères des radicaux libres. Mais le rôle du sélénium ne se réduit pas à cette fonction, il est également impliqué dans plusieurs sélénoprotéines, notamment la tétra-iodothyronine 5'déiodinase qui intervient dans le métabolisme de l'iode ; et il interagit avec les métaux pour diminuer leur toxicité.

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une relation inverse entre le taux plasmatique de sélénium et la fréquence des cancers. Une séléniémie basse est associée à un risque de cancer de la prostate 4 à 5 fois plus important. Les propriétés anticancéreuses des composés séléniés sont aujourd'hui bien documentées mais les mécanismes précis qui conduisent à l'inhibition de la cancérogenèse ne sont pas complètement élucidés. Il semblerait qu'au-delà du rôle joué dans la réduction du stress oxydatif, le sélénium soit capable d'activer la protéine, suppresseur de tumeur, p53 et de perturber le fonctionnement des récepteurs aux androgènes. Il reste également à déterminer sous quelle forme et à quelle dose il faut apporter le sélénium pour prévenir le cancer de la prostate. Nous espérons que les études PRECISE et SELECT nous apporteront ces réponses. Pour l'instant, des doses de 100 à 200 μg par jour ont été avancées mais aucune dose n'a été officiellement validée. Il existe sur le marché un certain nombre de compléments alimentaires contenant du sélénium, qui ont certes un intérêt, mais qui ne doivent pas détourner la population d'une alimentation saine et variée.

Donc, messieurs, pour diminuer votre risque de cancer de la prostate, augmentez vos apports en sélénium, tout d'abord en mangeant plus de poisson, de céréales et de noix du Brésil.

Index des schémas

Schéma 1. Cycle du sélénium dans la nature [50].....	18
Schéma 2. Métabolisme du sélénium [42].....	23
Schéma 3. Incorporation du sélénium dans la glutathion-peroxydase.....	25
Schéma 4. Situation anatomique de la prostate [17].....	38
Schéma 5. Toucher rectal [37].....	41
Schéma 6. Biopsie de la prostate [37].....	43
Schéma 7. Tables de Partin [37].....	45
Schéma 8. Les mécanismes activateurs et protecteurs impliqués dans le processus de la cancérogenèse [59].....	47
Schéma 9. Cycle catalytique du sélénium dans la glutathion-peroxydase.....	60

Index des tableaux

Tableau 1. Formes chimiques naturelles du sélénium [50].....	15
Tableau 2. Principales sources et teneurs des aliments en sélénium [5].....	19
Tableau 3. Doses journalières recommandées en sélénium (Nutrition Board, Etats-Unis, 2000).....	20
Tableau 4. Doses de nutriments administrées à chaque groupe dans l'étude SU.VI.MAX.....	52
Tableau 5. Doses de nutriments administrées à chaque groupe dans l'étude SELECT....	56
Tableau 6. Spécialités pharmaceutiques contenant uniquement du sélénium [55].....	67
Tableau 7. Spécialités pharmaceutiques contenant du sélénium associé à d'autres oligoéléments et/ou vitamines [55].....	68
Tableau 8. Compléments alimentaires contenant du sélénium [55].....	69 à 74

Bibliographie

- [1] Agence Française de sécurité sanitaire des aliments. Aliments riches en sélénium. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/tablesaliments/Min%E9raux.htm> (Page consultée le 07 Juin 2007)
- [2] BARRETT D. Les maladies de la prostate : inflammation, hypertrophie bénigne, cancer. Ottawa : Lavoie Broquet, 2000, 208 p.
- [3] BEAULIEU M. Sélénium et chimioprévention du cancer. Ann Biol Clin Qué 2005 ; 42(1) : 15-20.
- [4] BROOKS JD., METTER EJ., CHAN DW. *et al.* Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. J Urol 2001 Dec ; 166(6) : 2034-8.
- [5] CESARINI JP. Le sélénium: actualités. Paris : Ed. John Libbey Eurotext, 2004, 145 p.
- [6] CHAN JM., GANN PH., GIOVANNUCCI EL. Role of diet in prostate development and progression. J Clin Oncol 2005 Nov 10 ; 23(32) : 8152-60.
- [7] CHAPPUIS P. Les oligoéléments en médecine et biologie. Paris : Lavoisier Tec et Doc ; Cachan : Ed. médicales internationales, 1991, p. 425-453.
- [8] CLARK LC., COMBS GF., TURNBULL BW. *et al.* Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA 1996 ; 276 : 1957-63.
- [9] CLARK LC., DALKIN B., KRONGRAD A. *et al.* Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation : results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol 1998 May ; 81(5) : 730-4.
- [10] COMBS GF. Status of selenium in prostate cancer prevention. Br J Cancer. 2004 Jul 19 ; 91(2) : 195-9.
- [11] COOK ED., MOODY-THOMAS S., ANDERSON KB. *et al.* Minority recruitment to the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). Clin Trials 2005 ; 2(5) : 436-42.

- [12] DONG Y., ZHANG H., GAO AC. *et al.* Androgen receptor signaling intensity is a key factor in determining the sensitivity of prostate cells to selenium inhibition of growth and cancer-specific biomarkers. *Mol Cancer Ther.* 2005 Jul ; 4(7) : 1047-55.
- [13] DRAKE EN. Cancer chemoprevention : Selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Med Hypotheses* 2006 Mar 28.
- [14] DRASCH G., SCHOPFER J., SCHRAUZER GN. Selenium/Cadmium ratios in human prostates : indicators of prostate cancer risk of smokers and nonsmokers, and relevance to the cancer protective effects of selenium. *Biol. Trace Elem Res.* 2005 Feb ; 103(2) : 103-8.
- [15] ETMINAN M., FITZGERALD JM., GLEAVE M. *et al.* Intake of selenium in the prevention of prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005 Nov ; 16(9) : 1125-31.
- [16] FLESHNER NE., KUCUK O. Antioxidant dietary supplements : Rationale and current status as chemopreventive agents for prostate cancer. *Urology* 2001 Apr ; 57 4 Suppl 1 : 90-4.
- [17] FOURCADE RO. La prostate : guide pratique. Montrouge : Ed. John Libbey Eurotext, 1997, 162 p.
- [18] GANTHER HE. Selenium metabolism and mechanisms of cancer prevention. *Adv Exp Med Biol.* 2001 ; 492 : 119-30.
- [19] GAZI MH., GONG A., DONKENA KV. *et al.* Sodium selenite inhibits interleukin-6-mediated androgen receptor activation in prostate cancer cells via regulation of c-jun. *Clin Chim Acta* 2007 May 1 ; 380 (1-2) : 145-50.
- [20] GHOSH J. Rapid induction of apoptosis in prostate cancer cells by selenium: reversal by metabolites of arachidonate 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Mar 12 ; 315(3) : 624-35.
- [21] GRAND LAROUSSE UNIVERSEL. Paris : Ed. Larousse, 1993, vol.13 p. 9469-70.
- [22] HERCBERG S., GALAN P., PREZIOSI P. *et al.* Background and rationale behind the SU.VI.MAX Study, a prevention trial using nutritional doses of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancers. Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants Study. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998 ; 68(1) : 3-20.
- [23] HERCBERG S., GALAN P., PREZIOSI P. *et al.* The SU.VI.MAX Study: A randomised, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 22 ; 164(21) : 2335-2342.
- [24] HERCBERG S., PREZIOSI P., BRIANCON S. *et al.* A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancer in a general population : the SU.VI.MAX study design, methods and participants characteristics. *Control Clin Trial.* 1998 Aug ; 19(4) : 336-351.

- [25] HU H., JIANG C., LI G., LU J. PKB/AKT and ERK regulation of caspase-mediated apoptosis by methylseleninic acid in LNCaP prostate cancer cells. *Carcinogenesis* 2005 Aug ; 26(8) : 1374-81.
- [26] HUSBECK B., BHATTACHARYYA RS., FELDMAN D. Et al. Inhibition of androgen receptor signaling by selenite and methylseleninic acid in prostate cancer cells : two distinct mechanisms of action. *Mol Cancer Ther.* 2006 Aug ; 5(8) : 2078-85;
- [27] HUSBECK B., NONN L., PEEHL DM. Et al. Tumor-selective killing by selenite in patient-matched pairs of normal and malignant prostate cells. *Prostate* 2006 Feb 1 ; 66(2) : 218-25.
- [28] HUSBECK B., PEEHL DM., KNOX SJ. Redox modulation of human prostate carcinoma cells by selenite increases radiation-induced cell killing. *Free Radic Biol Med.* 2005 Jan 1 ; 38(1) : 50-7.
- [29] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Cancer de la prostate. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr> (Page consultée le 05 Juin 2007)
- [30] JIANG C., GANTHER H., LU J. Monomethyl selenium-specific inhibition of MMP-2 and VEGF expression: implication for angiogenic switch regulation. *Mol carcinog.* 2000 Dec ; 29(4) : 236-50.
- [31] JIANG C., HU H., MALEWIEZ B. *et al.* Selenite induced p53 Ser-15 phosphorylation and caspase-mediated apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2004 Jul ; 3(7) : 877-84.
- [32] JIANG C., WANG Z., GANTHER H. *et al.* Caspases as key executors of methyl selenium-induced apoptosis (anoikis) of DU-145 prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2001 Apr 1 ; 61(7) : 3062-70.
- [33] KLEIN EA. Selenium and vitamin E cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec ; 1031 : 234-41.
- [34] LI GX., HU H., JIANG C. *et al.* Differential involvement of reactive oxygen species in apoptosis induced by two classes of selenium compounds in human prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2007 May 1 ; 120(9) : 2034-43.
- [35] LIPPMAN SM., GOODMAN PJ., KLEIN EA. *et al.* Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jan 19 ; 97(2) : 94-102.
- [36] MAGNIEZ-CONSTANT A. Place du sélénium dans la prévention du cancer et dans les traitements anticancéreux. Thèse d'exercice en Pharmacie. Lille : Université de Lille 2, 2001, 106 p.
- [37] Maladies de la prostate. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.uropage.com> (Page consultée le 15 Décembre 2006)

- [38] MENTER DG., SABICHI AL., LIPPMAN SM. Selenium effects on prostate cell growth. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Nov ; 9(11) : 1171-82.
- [39] MEYER F., GALAN P., DOUVILLE P. *et al.* Antioxydant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer.* 2005 Aug 20 ; 116(2) : 182-6.
- [40] MOREAU P. La micronutrition en biologie et en pratique clinique. Paris : Lavoisier Tec et Doc ; Cachan : Ed. médicales internationales, 1993, 199 p.
- [41] MUSSETTA B. Le sélénium et la pathologie cancéreuse, vers une supplémentation du sujet sain. Thèse d'exercice en Pharmacie. Paris : Université de Paris 5, 1994, 101 p.
- [42] NELSON MA., PORTERFIELD BW., JACOBS ET. *et al.* Selenium and prostate cancer prevention. *Semin Urol Oncol.* 1999 May ; 17(2) : 91-6.
- [43] RAYMAN MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status : how does it measure up? *Br J Nutr.* 2004 Oct ; 92(4) : 557-73.
- [44] REDMAN C., SCOTT JA., BAINES AT. *et al.* Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three select human tumor cell lines. *Cancer Lett.* 1998 13 ; 125(1-2) : 103-10.
- [45] RICHARD D., DUSOUCHET T. Le cancer de la prostate. *Le Moniteur des Pharmacies* 2000 ; cahier pratique du N°2371.
- [46] SALONEN JT., ALFTHAN G., HUTTUNEN JK. *et al.* Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1984 ; 120 : 342-9.
- [47] SHAMBERGER RJ., FROST DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J* 1969 ; 100 : 682.
- [48] Société francophone d'étude et de recherches sur les éléments trace essentiel. Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'Homme : Al, Cr, Co, Cu, Mn, Hg, Ni, Pb, Se, Zn. Paris : Tec et Doc ; Cachan : Ed. médicales internationales, 1995, 158 p.
- [49] TAPPEL A. Lysosomal and prostatic hydrolytic enzymes and redox processes and initiation of prostate cancer. *Med Hypotheses.* 2005 ; 64(6) : 1170-2.
- [50] THEROND P. Le sélénium. *Le biologiste.* 1986 ; 20(166) : 327-334.
- [51] UJIE S., ITOH Y., KIKUCHI H. Serum selenium contents and the risk of cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998 ; 25 : 1891-7.
- [52] Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle. Site de l'étude SU.VI.MAX. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.istna.uren.smbh.univ-paris13.fr/sites/suvimax/> (Page consultée le 19 Août 2007)

- [53] University of Surrey. The cancer research Campaign and Asda join forces in pioneering research. [En ligne]. Disponible sur : http://www.surrey.ac.uk/news/releases/cancer_research1.html (Page consultée le 05 Juin 2007)
- [54] VENKATESWARAN W., KLOTZ LH., FLESHNER NE. Selenium modulation of cell proliferation and cell cycle biomarkers in human prostate carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 2002 May 1 ; 62(9) : 2540-5.
- [55] Vidal 2007 : le dictionnaire. 83^{ème} éd. Paris : Ed. du Vidal, 2007, 2256 et 394 p.
- [56] VUAILLE B. Une supplémentation en sélénium à l'étude dans la prévention de cancers. *Le quotidien du médecin.* 1999 Nov 10.
- [57] WANG Z., JIANG C., LU J. Induction of caspase-mediated apoptosis and cell cycle G1 arrest by selenium metabolite methylselenol. *Mol Carcinog.* 2002 Jul ; 34(3) : 113-20.
- [58] WILLET WC., POLK BF., MORRIS JS. *Et al.* Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 1983 Jul 16 ; 2(8342) : 130-4.
- [59] WORLD CANCER FUND INTERNATIONAL ET NACRE. Alimentation, nutrition et prévention des cancers, une perspective mondiale : application au contexte français. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.inra.fr/internet/Projetreseau-nacrepdf/NACReWCRF1102VF.pdf> (Page consultée le 08 Avril 2007)
- [60] WU Y., ZHANG H., DONG Y. *et al.* Endoplasmic reticulum stress signal mediators are targets of selenium action. *Cancer Res.* 2005 Oct 1 ; 65(19) : 9073-9.
- [61] YAMAGUCHI K., UZZO RG., PIMKINA J. *et al.* (2005). Methylseleninic acide sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis. *Oncogene* 2005 Sep 1 ; 24(38) : 5868-77.
- [62] YOSHIKAWA K., WILLET WC., MORRIS SJ. *et al.* Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998 ; 92 : 1219-24.
- [63] ZERBIB M., PEREZ M. *Tout ce qu'il faut savoir sur la prostate.* Paris : Solar, 2002, 228 p.
- [64] ZHAO R., DOMANN FE., ZHONG W. Apoptosis induced by selenomethionine and methioninase is superoxide mediated and p53 dependent in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2006 Dec ; 5(12) : 3275-84.
- [65] ZHAO R., XIANG N., DOMANN FE. *et al.* Expression of p53 enhances selenite-induced superoxide production and apoptosis i human prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2006 Feb 15 ; 66(4) : 2296-304.

- [66] ZHONG W., OBERLEY TD. Redox-mediated effects of selenium on apoptosis and cell cycle in the LNCaP human prostate cancer cell line. *Cancer Res.* 2001 Oct 1 ; 61(19) : 7071-8.
- [67] ZU K., BIHANI T., LIN A. *et al.* Enhanced selenium effect on growth arrest by BiP/GRP78 knockdown in p53-null human prostate cancer cells. *Oncogene* 2006 Jan 26 ; 25(4) : 546-54.

Table des matières

Introduction	10
Historique	12
Le sélénium, un oligo-élément indispensable	13
1. Le sélénium dans la classification périodique.....	14
2. Propriétés physicochimiques.....	14
2.1. Propriétés physiques.....	14
2.2. Propriétés chimiques.....	15
3. Le sélénium dans la nature.....	16
3.1. Dans le sol.....	16
3.2. Dans les plantes.....	16
3.3. Dans l'eau.....	16
3.4. Dans l'air.....	17
4. Apports et besoins en sélénium chez l'Homme.....	19
4.1. L'alimentation, principale source de sélénium.....	19
4.2. Niveau des apports et des doses recommandées.....	20
5. Métabolisme du sélénium.....	21
5.1. Absorption.....	21
5.2. Transport.....	21
5.3. Distribution.....	22
5.4. Biodisponibilité, métabolisme.....	22
5.5. Elimination.....	22
6. Fonctions du sélénium dans l'organisme.....	24
6.1. Le sélénium site actif de la glutathion-peroxydase.....	24
6.2. Autres sélénoprotéines.....	26
6.3. Modulation métabolique.....	26
6.4. Interaction avec les métaux.....	27
6.5. Action anti-inflammatoire.....	27
6.6. Action sur le système immunitaire.....	28
7. Carences en sélénium.....	28
7.1. Maladie de Keshan.....	28
7.1.1. Historique.....	28
7.1.2. Epidémiologie.....	28
7.1.3. Clinique.....	29
7.1.4. Diagnostic.....	29
7.1.5. Traitement et prévention.....	29
7.1.6. Conclusion.....	30
7.2. Maladie de Kashin Beck.....	30
7.3. Nutrition parentérale.....	30
8. Toxicité du sélénium.....	31
8.1. Intoxication aiguë.....	31
8.2. Intoxication chronique.....	31

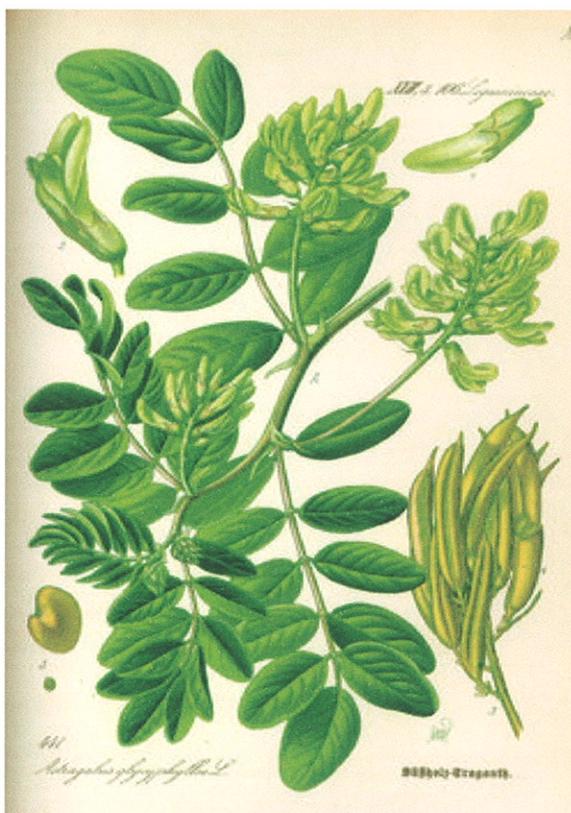
9. Méthodes de mesure du sélénium.....	32
9.1. Les prélèvements.....	32
9.2. Principe.....	32
9.3. Méthodes utilisées en recherche.....	32
9.3.1. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.....	32
9.3.2. Dosage par mesure de rayons X.....	33
9.3.3. Activation neutronique.....	33
9.4. Méthodes utilisées au laboratoire d'analyse.....	34
9.4.1. Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique.....	34
9.4.2. Fluorimétrie.....	34
10. Le sélénium, un oligo-élément essentiel.....	35
Le cancer de la prostate.....	36
1. Définition.....	37
2. La prostate.....	37
2.1. Anatomie.....	37
2.2. Physiopathologie.....	38
3. Epidémiologie.....	38
4. Facteurs de risque.....	39
4.1. Antécédents familiaux.....	39
4.2. Ethnie.....	39
4.3. Age.....	39
4.4. Hormones.....	39
4.5. Alimentation.....	39
5. Clinique.....	40
6. Diagnostic.....	40
6.1. Les signes de prostatisme.....	40
6.2. Le toucher rectal.....	41
6.3. PSA.....	41
6.4. Les biopsies prostatiques.....	42
6.5. Bilan d'extension.....	43
6.5.1. Le bilan d'extension locorégional.....	43
6.5.2. La recherche de métastases.....	44
6.6. Evolution.....	45
7. Cancérogenèse.....	46
7.1. Généralités sur la cancérogenèse.....	46
7.1.1. Caractéristiques des cellules cancéreuses.....	46
7.1.2. Les étapes de la cancérogenèse.....	46
7.1.3. Les marqueurs génétiques de la cancérogenèse.....	48
7.2. Cancérogenèse prostatique.....	48
Sélénium et cancer de la prostate.....	49
1. Etude clinique NPC.....	50
2. Etudes épidémiologiques.....	51
2.1. Etude SU.VI.MAX.....	51
2.1.1. Contexte scientifique.....	51
2.1.2. Objectifs.....	51
2.1.3. Principe.....	52
2.1.4. Population.....	52
2.1.5. Méthode.....	52
2.1.6. Critères de jugement.....	53

2.1.7. Suivi du sujet.....	53
2.1.8. Résultats.....	54
2.2. <i>Etude PRECISE</i>	54
2.2.1. Objectifs.....	54
2.2.2. Population.....	55
2.2.3. Méthode.....	55
2.2.4. Critères de jugement.....	55
2.3. <i>Etude SELECT</i>	55
2.3.1. Objectifs.....	55
2.3.2. Population.....	56
2.3.3. Méthode.....	56
3. Mécanismes de l'action anticarcinogène du sélénium.....	57
3.1. <i>Le sélénium : antioxydant</i>	57
3.1.1. Les radicaux libres.....	57
3.1.2. La glutathion-peroxydase : un moyen de lutte contre les radicaux libres.....	59
3.2. <i>Action immunostimulante</i>	60
3.3. <i>Action sur le cycle cellulaire</i>	61
3.3.1. Rappel sur le cycle cellulaire.....	61
3.3.2. Action du sélénium sur le cycle cellulaire.....	62
3.4. <i>Effets sur la croissance cellulaire</i>	62
3.5. <i>Induction de l'apoptose</i>	63
3.6. <i>Modulation de l'expression des récepteurs aux androgènes</i>	65
4. La supplémentation en sélénium.....	65
4.1. <i>Les formes chimiques du sélénium utilisées pour la supplémentation</i>	65
4.2. <i>Les spécialités pharmaceutiques contenant du sélénium</i>	66
4.3. <i>Les compléments alimentaires à base de sélénium</i>	68
Conclusion.....	75
Index des schémas.....	76
Index des tableaux.....	77
Bibliographie.....	78
Table des matières.....	84
Annexes.....	87
Annexe 1.....	88
Annexe 2.....	89
Annexe 3.....	90
Annexe 4.....	91
Serment de Galien.....	92

Annexes

Annexe 1 : Illustration d'Astragalus glycyphyllos.

Astragalus glycyphyllos, Astragale à feuilles de réglisse, famille des légumineuses.



Annexe 2 : Classification de Mendeleïev

CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS

- Métaux
 - Semi-conducteurs
 - Non-métaux
 - Gaz nobles
 - Lanthanides et actinides
- Li : Solide à 25°C, sous 1 bar
He : Gaz à 25°C, sous 1 bar
Br : Liquide à 25°C, sous 1 bar
Tc : Obtenu par synthèse

	I																		VIII
1	H 1																	He 2	
2	Li 3	Be 4											B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	Ne 10	
3	Na 11	Mg 12											Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	Ar 18	
4	K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26	Co 27	Ni 28	Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	Kr 36	
5	Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44	Rh 45	Pd 46	Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	I 53	Xe 54	
6	Cs 55	Ba 56	Lu 71	Hf 72	Ta 73	W 74	Re 75	Os 76	Ir 77	Pt 78	Au 79	Hg 80	Tl 81	Pb 82	Bi 83	Po 84	At 85	Rn 86	
7	Fr 87	Ra 88	Lw 103	Rf 104	Db 105	Sg 106	Bh 107	Hs 108	Mt 109	Uun 110	Uun 111	Uub 112							

Série des
Lanthanides
Série des
Actinides

La 57	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70
Ac 89	Th 90	Pa 91	U 92	Np 93	Pu 94	Am 95	Cm 96	Bk 97	Cf 98	Es 99	Fm 100	Md 101	No 102

Annexe 3 : Tableau indiquant la teneur en sélénium de différents aliments. (Source : AFSSA)

Teneur en sélénium (µg/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Oeufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
100 - 200			Rognon de porc cru Rognon de boeuf cru				
60 - 100			Foie de lapin cru			Thon cru Calmar cru Thon au naturel Limande crue	
40 - 60			Foie de porc cru Foie de veau cru			Moule cuite à l'eau Maquereau au vin blanc	
30 - 40			Escalope de dinde sautée			Hareng cru Lotte crue Huître crue Maquereau sauce moutarde	
20 - 30			Rôti de porc cuit			Colin cru Merlu cru Cabillaud cru Saumon cru	Moutarde
15 - 20			Échine de porc en rôti Lapin cru Jambon cru		Oeuf entier	Poisson pané frit Truite de rivière crue	Hamburger Pizza Pâtes aux oeufs cuites
10 - 15		Riz blanc cru	Pâté de foie de porc Steak de cheval cru Poulet cru (viande et peau) Cervelle crue Côtelette de porc crue Jambon cuit	Poivron rouge cru Haricot blanc sec			
8 - 10	Livarot Fromage de chèvre demi-sec Saint-Paulin Gouda		Cuisse de poulet rôtie Escalope de veau crue				
6 - 8	Edam Beaufort Emmental Roquefort Maroilles Saint-Nectaire Comté Feta Fromage des Pyrénées		Boeuf cru Mouton cru Saucisse pur porc cuite	Ail frais Raisin sec Lentille cuite			
3 - 6	Camembert Cantal Pont l'Évêque Munster Reblochon	Pain de mie Pain de seigle et froment Farine blanche	Côtelette d'agneau crue	Amande Champignon de couche cru Champignon appertisé			Biscuit type petit beurre

Ce tableau n'est pas exhaustif

Annexe 4 : Abréviations et définitions

Dysurie : difficulté pour uriner, avec un jet faible et peu puissant.

Génotoxique : substance ou mécanisme qui altère l'ADN des cellules.

Hématurie : présence de sang dans l'urine.

Hémospemie : présence de sang dans le liquide spermatique.

Méta-analyse : consiste à évaluer le lien entre alimentation et maladies en calculant une moyenne des relations observées dans plusieurs études.

Modulation épigénétique : modification de l'expression de gènes ne résultant pas d'une altération génétique et pouvant toucher en particuliers des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération ou de la mort cellulaire.

Pollakiurie : envie fréquente d'uriner pour une quantité d'urine modérée.

Variétés allotropiques : propriétés de certains corps de se présenter sous plusieurs formes ayant des propriétés physiques différentes.

Xénobiotique : substance étrangère à l'organisme, donc issue de l'environnement au sens large (produit chimique, médicament, contaminant ou constituant des aliments) qui peut altérer les processus biologiques.

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

GON A IMPRIMER N° 3333

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le sélénium est un oligoélément essentiel. Il est le site actif de la glutathion-peroxydase, puissante enzyme antioxydante. Différentes études épidémiologiques ont mis en évidence un effet protecteur du sélénium vis-à-vis de certains cancers dont le cancer de la prostate. Le sélénium semble agir par plusieurs mécanismes selon la dose, la forme chimique et la nature du cancérigène. Via la glutathion-peroxydase, il protège l'ADN, les protéines et les lipides membranaires des effets délétères des radicaux libres. Il stimule les fonctions immunitaires. Il a le pouvoir d'arrêter le cycle cellulaire pour permettre à la cellule de réparer ses lésions. Le sélénium est aussi capable d'induire l'apoptose sélectivement dans les cellules du cancer de la prostate et d'inhiber l'expression des récepteurs aux androgènes. Les propriétés anticancéreuses du sélénium ne font aucun doute mais les études cliniques et épidémiologiques sont encore insuffisantes à ce jour pour que le sélénium soit administré en chimioprévention dans le cancer de la prostate. Les études PRECISE et SELECT devraient apporter des éléments de réponse sur la dose et la forme du sélénium à utiliser pour prévenir le cancer de la prostate. En attendant, nous pouvons inciter les hommes à consommer plus de sélénium, en mangeant plus de poisson, de céréales et de noix du Brésil plutôt qu'en prenant des compléments alimentaires.

TITLE Selenium and prostate cancer.

ABSTRACT

Selenium is an essential trace element. It is the active site of glutathione peroxydase, a strong antioxidizing enzyme. Various epidemiological studies have shown a protective effect of selenium against cancers and especially against prostate cancer. Selenium seems act by several mechanisms depending of dose, chemical form and carcinogenic agent. Through glutathione peroxydase, selenium protect DNA, proteins and lipids membranes against oxidative damage. Selenium stimulates immune response. Selenium causes cell cycle arrest to lesions repair. Selenium induces apoptosis selectively in cancer cells and inhibits androgen receptor expression. There is no doubt about anticarcinogenic properties of selenium but clinical and epidemiological studies are today insufficient for selenium administration in prostate cancer chemoprevention. PRECISE and SELECT studies may provide elements about dose and form which could be use for prostate cancer prevention. Meanwhile, we can incite men to consume more selenium, but rather eating more fish, cereals and Brazil nuts than taking dietary supplements.

DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE THESE D'EXERCICE EN PHARMACIE

MOTS – CLES Sélénium, sélénométhionine, glutathion-peroxydase, cancer de la prostate

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R

U.F.R de PHARMACIE de LIMOGES 2, rue du Docteur Marcland 87000 LIMOGES
