

Thérapie par sélénite de sodium chez le patient aux soins intensifs : supplémentation ou intervention pharmacologique ?

Sodium selenite therapy in the critically ill patients: supplementation or pharmacological intervention?

P.-L. Langlois · W. Manzanares · G. Hardy

Reçu le 9 mai 2013 ; accepté le 7 août 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé La dysfonction viscérale associée au sepsis est l'une des causes majeures de décès en unité de soins intensifs (USI). Le stress oxydatif semble un élément clé de sa pathophysiologie. Ainsi, différentes thérapies de support, dont l'apport de micronutriments antioxydants, ont été développées au cours des dernières décennies afin d'améliorer la survie des patients septiques. Selon la littérature, la supplémentation en sélénium (Se) devrait être considérée comme la pierre angulaire du traitement par antioxydants du patient critique. Elle ne doit toutefois pas qu'être considérée comme une simple stratégie de supplémentation. En effet, l'acide sélénieux (H_2SeO_3) et le sélénite de sodium (Na_2SeO_3), particulièrement pentahydraté ($5H_2O-Na_2SeO_3$), administrés en bolus intraveineux à haute dose, devraient être considérés comme un traitement oxydant et cytotoxique, comportant un risque tératogène et carcinogène. Des études animales seraient nécessaires pour mieux en définir le mécanisme d'action et la toxicité induite. La pharmacocinétique, la durée de traitement et la toxicité à long terme doivent également être approfondies. L'effet du Se administré à haute dose au cours du sepsis doit ainsi être confirmé par de puissants et rigoureux essais cliniques de phase III. L'objectif de cette revue est de discuter la thérapie par Se chez le patient adulte en USI, analysant si son effet est dû à une simple supplémentation ou à une intervention pharmacologique.

Mots clés Sélénite de sodium · Composés sélénés · Antioxydant · Pharmaconutrition · Patient critique

Abstract Sepsis-related organ dysfunction remains a major cause of death in the intensive care unit (ICU). So far, different adjunct therapies including antioxidant micronutrients have been developed to improve survival in septic patients. According to current evidence, selenium therapy should be considered as the cornerstone antioxidant strategy and not only as an antioxidant supplementation in ICU patients. The seleno-compounds including selenious acid (H_2SeO_3) and sodium selenite (Na_2SeO_3) provided as pentahydrate sodium selenite ($5H_2O-Na_2SeO_3$) should be considered as drugs with oxidant and cytotoxic effects when a loading dose is administered as intravenous bolus. Teratogenic and carcinogenic risks should also be taken into consideration. Animal studies are still required to define Na_2SeO_3 mechanisms of action and toxicity. A better understanding of its pharmacokinetic profile, duration of therapy, and long-term toxicity data is required. Additionally, the effect of selenium therapy in sepsis should be assessed in large, well-designed phase III clinical trials. Our purpose is to review selenium therapy in ICU adult patients, investigating whether its effects are related to a simple supplementation or a pharmacological intervention.

P.-L. Langlois (✉)
Centre hospitalier de l'université de Sherbrooke (CHUS),
faculté de médecine et des sciences de la santé,
université de Sherbrooke, 1615 Paton, Sherbrooke,
Québec, Canada
e-mail : Pascal.Laferriere-Langlois@USherbrooke.ca

W. Manzanares
Département de soins intensifs, unité de soins intensifs
de l'hôpital de Clínicas (hôpital universitaire),
Facultad de Medicina, Universidad de la República (UDELAR)

G. Hardy
Faculty of Medicine and Health Sciences.
University of Auckland, New Zealand

Keywords Sodium selenite · Selenocompounds · Antioxydant · Pharmaconutrition · Critically ill patient

Introduction

La maladie critique s'associe à un déséquilibre significatif dans les réactions d'oxydoréduction de l'organisme, ce qui entraîne une dysfonction mitochondriale et peut évoluer vers un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) ainsi qu'un syndrome de dysfonction multiviscérale (SDMV) [1–4]. Plusieurs études observationnelles récentes décrivent la

place du stress oxydatif chez le patient critique, particulièrement dans les cas de syndromes septiques. Le stress oxydatif se définit comme un état dans lequel les radicaux libres, telles les espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA), outrepassent les défenses antioxydatives endogènes de l'hôte et l'endommagent [1,5,6]. En effet, durant la maladie critique, le potentiel antioxydatif de l'organisme est dramatiquement dépassé par une surproduction de radicaux libres. Ceux-ci peuvent ensuite activer la transcription nucléaire du facteur kappa B (FC- κ B), étape critique de l'amplification du SRIS.

Malgré les récents développements dans les techniques de support en unité de soins intensifs (USI) dans le monde, la dysfonction organique reliée au sepsis demeure la cause la plus importante de décès [1]. Martin et al. [7] ont décrit et annualisé une hausse de l'incidence du sepsis aux États-Unis dans une étude menée entre 1979 et 2000 avec une augmentation de 164 000 à 660 000 cas. Toutefois, la mortalité intrahospitalière par sepsis a diminué, passant de 27,8 % en 1979–1984 à 17 % en 1995–2000 [7]. Malgré cette amélioration pronostique, la mortalité globale associée au sepsis est restée élevée (environ 31 %), dépassant même 70 % en présence d'un SDMV. De leurs côtés, Annane et al. [8] ont mesuré une mortalité de 21 à 53 % chez les patients atteints de sepsis ou de choc septique en USI.

De nouvelles thérapies complémentaires ont été développées ces dernières années, visant l'augmentation de la survie chez ce type de patient critique. Parmi ces nouvelles stratégies, la thérapie par antioxydants est largement étudiée et utilisée [9]. Selon la littérature, le sélénium (Se), micronutriment antioxydant, devrait être considéré comme la pierre angulaire des thérapies antioxydatives [9]. Actuellement, on retrouve un intérêt grandissant pour les composés sélénés dans le sepsis sévère et le choc septique, particulièrement sous la forme de sélénite de sodium (Na_2SeO_3) et d'acide sélénieux (H_2SeO_3). Toutefois, les essais cliniques ont révélé des résultats contradictoires et des questions demeurent, notamment sur l'efficacité, le mécanisme d'action et la limite toxique du Na_2SeO_3 (supplémenté sous forme pentahydratée [$\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$]). L'objectif de cette revue est de discuter la littérature actuelle concernant la thérapie par Se chez le patient adulte hospitalisé en soins intensifs et d'analyser si cette thérapie tient son effet d'une simple supplémentation ou d'une intervention pharmacologique, telle une médication.

Rôle biologique du sélénium

Chez l'homme, le Se est un micronutriment essentiel avec des propriétés antioxydantes, immunologiques et anti-inflammatoires [10–12]. Des preuves suggèrent que le Se agit autant sur les fonctions immunitaires cellulaires qu'humorales, elles-mêmes directement reliées aux processus inflammatoires de

contrôle de l'oxydoréduction et donc de production des ERO [13]. Le Se agit principalement via les sélénoprotéines dans lesquelles il est incorporé en sélénocystéine (SecC). À ce jour, plus de 30 gènes codants pour des sélénoprotéines ont été identifiés dans le génome humain [14]. Ces protéines possèdent différents rôles biologiques, notamment dans le signallement de l'oxydoréduction, dans le système de défense par antioxydants, dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes et dans la réponse immunitaire [15]. Le rôle le plus activement étudié à ce jour concerne la famille des sélénoenzymes nommées glutathion peroxydase (GPx), famille constituée de huit isoformes [15,16]. Ces enzymes catalysent la réduction de nombreux hydroperoxydes et diffèrent entre elles par la spécificité de leur substrat. Ainsi existent l'isoforme cytosolique (GPx-1), gastro-intestinale (GPx-2) et plasmaticque (GPx-3) [16,17]. Cette dernière sert d'indice fonctionnel du statut antioxydatif du Se dans l'organisme, et sa déficience a été associée à une incidence accrue de maladie cardiovasculaire, de SRIS et de sepsis sévère. Toutefois, le rôle de l'activité de la GPx-3 comme biomarqueur de la sévérité du sepsis a été questionné, en raison de l'absence d'effet antioxydatif en absence de glutathione plasmaticque [18].

Il existe également la sélénoprotéine P (SePP), de production hépatique, qui contient jusqu'à 10 SeC par protéine, d'où un grand pouvoir antioxydatif [19,20]. Une caractéristique clé de la SePP est sa capacité à lier l'endothélium et donc d'être recrutée aux sites inflammatoires. La SePP constitue la principale sélénoenzyme du corps humain, composant 60 % du Se plasmaticque et a démontré une variation directe avec l'apport alimentaire [21,22]. L'enzyme GPx-3 contient 30 % de SeC supplémentaire avec une concentration sérique normale de $0,72 \pm 0,16$ U/ml. Finalement, l'albumine lie entre 6 à 10 % du Se de l'organisme, ce qui laisse une portion libre inférieure à 1 % [23].

Le Se joue aussi un rôle important dans l'action enzymatique du métabolisme des hormones thyroïdiennes. Des études ont associé des basses concentrations plasmaticques de Se chez des patients critiques à une diminution de la T3 [24]. D'ailleurs, une supplémentation de Se normalise plus rapidement la T3 par rapport aux patients témoins sans toutefois agir directement sur l'action de cette hormone.

Importance du sélénium chez le patient critique

Le contenu total en Se chez l'humain varie, selon l'alimentation, entre 20 et 40 mg. Des valeurs inférieures auraient toutefois été notées (10 à 20 mg, 0,2 mg/kg) [25]. Le plasma ne contient que 1 % du Se corporel total, principalement sous la forme de SePP (0,3 mg) [26]. Cette faible valeur plasmaticque explique l'impossibilité d'interpréter une faible concentration sérique comme une déficience de l'organisme

en Se. Le SRIS est associé à une redistribution des micronutriments (vitamines et oligoéléments) du compartiment intravasculaire vers le compartiment interstitiel en raison d'une perméabilité et fuite capillaire augmentées en contexte inflammatoire [27]. Il n'y a toutefois pas de déficience réelle en Se chez le patient en SRIS, contrairement à un patient avec pertes exsudatives associées à des brûlures ou à une déficience préexistante par carence alimentaire [28]. De plus, la concentration sérique diminuée des oligoéléments peut s'expliquer par différentes causes telles une nutrition entérale ou parentérale inadéquate ou encore des thérapies continues de remplacements rénaux (Tableau 1).

Dans une méta-analyse de 14 études sur la supplémentation/déplétion de Se, Ashton et al. [29] ont confirmé que la concentration plasmatique est un biomarqueur raisonnablement précis du niveau de Se dans l'organisme, répondant à de rapides changements selon l'apport. Toutefois, l'expression des sélénoprotéines serait une mesure encore plus précise. En effet, la SePP est plus sensible et augmente de façon dose-dépendante à une supplémentation de Se. Cette analyse sérique est toutefois plus difficile en laboratoire.

Forceville et al. [30] ont rapporté, dans une étude sur 134 patients critiques, des concentrations sériques basses en Se, particulièrement chez les patients en choc septique chez lesquels les valeurs étaient 40 % inférieures à la normale. De plus, les auteurs ont associé une concentration de Se inférieure à 0,7 mmol/l à un risque quatre fois plus grand de mortalité et trois fois plus grand de défaillance viscérale et pneumonie associées à la ventilation mécanique [30].

Tableau 1 Étiologies du faible niveau plasmatique de sélénium (Se) chez le patient en SRIS hospitalisé à l'unité de soins intensifs : hypothèses actuelles

I. Redistribution du Se plasmatique
Fuite capillaire
Liaison à l'endothélium de la SePP
II. Pertes de Se
Exsudats cutanés (brûlures) ^a
Gastro-intestinale : diarrhée, fistule, vomissement
Rénal : TRRC
Drains (abdomen et thorax)
Médication (diurétiques)
III. Déficience préexistante de Se ^a
Faible contenu corporel préhospitalier en Se
IV. Apport insuffisant
Régimes de NE ou PE insuffisant en Se

^a Étiologies de « réelles » déficiences en sélénium chez le patient critique.

NE : nutrition entérale ; NP : nutrition parentérale ; Se : sélénium ; SePP : sélénoprotéine P ; TRRC : thérapie de remplacement rénal continu.

Ce même groupe de recherche a récemment rapporté une diminution rapide de 70 % dans la SePP plasmatique chez les patients en sepsis sévère et choc septique, alors que l'activité enzymatique de GPx-3 demeurait inchangée [31]. Pour leur part, Sakr et al. [32] ont démontré que, parmi les patients à l'USI chirurgicaux, 92 % (55/60) avaient une valeur de Se plasmatique inférieure aux témoins sains (74 µg/l) lors de l'admission. Cette valeur continuait de diminuer à l'USI tant chez les patients avec SRIS que chez ceux avec SDMV et ceux atteints de sepsis sévère [32].

À l'instar de Forceville et al. [30], notre équipe [33] a démontré que le Se et le GPx-3 étaient significativement diminués chez les patients atteints de SRIS et de SDMV ($p = 0,0001$ et $p = 0,002$, respectivement). De plus, des analyses univariées ont démontré que le Se plasmatique avait une valeur prédictive positive relativement bonne pour les patients critiques ($p = 0,034$), alors que le GPx-3 l'était moins ($p = 0,056$) [33]. Malgré cela, les analyses multivariées de nos données montraient que, indépendamment du SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II), de la créatinine et du décompte leucocytaire, une basse concentration sérique de Se dans les 24–48 heures post-admission n'était pas associée à une augmentation de la mortalité et n'était pas un prédicateur indépendant de mortalité [33].

En Allemagne, Stoppe et al. [34] ont démontré que la quantité totale de Se plasmatique diminuait significativement au cours d'une chirurgie de pontage cardiopulmonaire, comparativement aux valeurs préopératoires ($89,05 \pm 12,65$ contre $70,84 \pm 10,46$ µg/l). De plus, des basses valeurs de Se plasmatique en fin de chirurgie étaient associées de façon indépendante à l'apparition postopératoire de SDMV (odds ratio = 0,85 ; IC 95 % : [0,76–0,94] ; $p = 0,0026$) [34]. Selon ces observations, l'inflammation systémique dans les maladies critiques pouvait être corrélée à de basses concentrations sériques de Se, variable ayant démontré être une bonne valeur prédictive positive du pronostic de la maladie critique [30,33].

Propriétés pharmacologiques du sélénium et des sélénocomposés

Le Se peut être administré dans une optique antioxydante en tant que seul antioxydant, dit monothérapie, ainsi qu'en combinaison avec d'autres antioxydants, dit cocktail antioxydant [35]. De hautes doses de Na₂SeO₃ ou d'H₂SeO₃ peuvent être administrées par bolus, perfusion continue ou par combinaison de ces deux méthodes. Ces différentes stratégies peuvent influencer les résultats des différents essais cliniques portant sur l'administration de Se chez le patient critique [36]. De plus, il est reconnu que les sélénocomposés peuvent être oxydants et avoir un effet toxique [35]. Ces effets sont actuellement à l'étude pour une utilisation dans

le cas de néoplasie résistante aux médications actuelles [37]. En effet, une dose élevée de Na_2SeO_3 administrée en dose de charge aura une action biphasique [25]. Étant initialement oxydant, il sera ensuite incorporé aux sélénocoenzymes pour développer son potentiel antioxydant. Plusieurs études sur animaux ont évalué les répercussions aiguës et chroniques associées à l'administration de hautes doses de sélénocomposés inorganiques. Chez le patient en choc septique, l'action rapide oxydante du sélénite peut être utilisée comme stratégie thérapeutique. Une dose initiale élevée de Na_2SeO_3 ou d' H_2SeO_3 , donnée en bolus, dans la phase précoce du choc septique entraînera les effets suivants [9,23] :

- inhibition directe et réversible de la liaison du NF- κ B à l'ADN, par une rupture du point de fixation du pont disulfure contrôlant ainsi l'expression génique et donc, la synthèse de cytokines pro-inflammatoires lors des premiers stades du développement du SRIS, le tout survenant à une concentration supérieure à 5 $\mu\text{mol/l}$ [38,39] ;
- induction de l'apoptose et cytotoxicité, au niveau de la microcirculation, chez les cellules activées et pro-inflammatoires [40] ;
- effet bactéricide et virucide direct.

L'action antioxydante des hautes doses de Se est dépendante de son incorporation dans la SecC [23]. Chez les patients en choc septique, l'effet retardé du bolus intraveineux et de la perfusion continue permettent donc d'induire la synthèse de SePP qui permet ensuite une protection antioxydative par une diminution de la dysfonction endothéliale et viscérale, puisque la microcirculation est la cible première des traitements par composés sélénés via l'induction des enzymes sélénées antioxydantes, telle la SePP, ou par l'effet transitoire oxydatif sur les cellules activées du compartiment intravasculaire. Ainsi, un bolus pourrait être nécessaire pour obtenir une concentration sérique suffisante de Na_2SeO_3 , ce qui permet un effet cytotoxique notamment sur les cellules hyperactivées tels les polynucléaires [18,23,25].

Dans une étude animale portant sur trois groupes de moutons atteints de sepsis péritonéal sévère et de choc septique, Wang et al. [41] ont comparé les effets de l'administration d'un bolus de Na_2SeO_3 (2 000 μg de Se) en forme pentahydratée ($5\text{H}_2\text{O}\cdot\text{Na}_2\text{SeO}_3$) suivi d'une perfusion continue de 0,06 $\mu\text{g/kg}$ par heure. Le deuxième groupe avait reçu la même dose de Na_2SeO_3 en perfusion continue (4 $\mu\text{g/kg}$ par heure) sans bolus initial et le troisième groupe était le témoin [41]. L'analyse des résultats a montré que seul le groupe ayant reçu un bolus présentait une amélioration du statut hémodynamique (pression artérielle, index cardiaque, index de volume d'éjection) et une meilleure réponse au remplissage ($p < 0,05$) [41]. Ces résultats, comme d'autres [9,18], suggèrent que, dans des conditions pro-inflammatoires du sepsis sévère et du choc septique, l'effet oxydant des hautes doses de Na_2SeO_3 sous forme de bolus peut être bénéfique et

anti-inflammatoires. Malheureusement, tous ces effets attribuables au bolus initial n'ont jamais été prouvés chez l'homme. De plus, dans une méta-analyse récente sur les effets de la supplémentation par Se dans le sepsis, Huang et al. [42] ont démontré, via l'agrégation de quatre études, que l'administration d'une dose de charge pourrait être associée à une diminution de la mortalité (risque relatif [RR] : 0,73 ; IC 95 % : [0,58–0,94] ; $p = 0,01$) [42].

Dans une étude préclinique de pharmacocinétique de phase I [43] effectuée sur 20 patients critiques en SRIS, notre équipe a analysé le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de deux doses élevées d' H_2SeO_3 . Le premier groupe recevant une dose de charge de l'équivalent de 1 200 μg de Se donnée en bolus sur deux heures ainsi que 800 $\mu\text{g/j}$ en perfusion continue durant dix jours, alors que le deuxième groupe recevait l'équivalent de 2 000 μg de Se initialement, puis 1 600 $\mu\text{g/j}$ durant le même nombre de jours [43]. L'analyse des résultats a montré que les courbes de concentration/temps se superposaient et étaient indépendantes de la dose administrée. Toutefois, le profil pharmacodynamique évalué pour le GPx-3 fut différent, avec une concentration optimale dans le deuxième groupe qui recevait des doses plus élevées d' H_2SeO_3 .

Sécurité et toxicité du sélénium

Le Na_2SeO_3 et le H_2SeO_3 , chimiquement très similaires, possèdent des propriétés oxydantes pouvant être nocives à dose élevée (carcinogène, tératogène, léthal) [23,25]. Ainsi, ces deux composés sélénés sont considérés comme des poisons dangereux. La toxicité de certains composés sélénés est causée par l'effet oxydant de l'atome Se, physicochimiquement similaire à l'oxygène [40]. L'interaction entre Se et sulfure, particulièrement au niveau des ponts disulfures et des groupes thiols, serait le mécanisme à l'origine de cette toxicité [44]. Cette toxicité varie selon le composé séléné : le sélénite est très oxydatif [40]. Cet effet est toutefois transitoire et inversé lorsque le Se s'incorpore au site actif des enzymes sélénées, ayant alors un effet antioxydant clé pour la survie des mammifères.

En 1986, Olson [45] a suggéré que la dose maximale quotidienne sécuritaire administrée de façon unique de Se était de 0,05 mg/kg (ou 3 500 $\mu\text{g}/70$ kg par jour). Il a noté une dysfonction multiviscérale (neurotoxicité, anémie, atteinte hépatique et pancréatique) aux doses de 0,03 et 0,4 mg/kg par jour. En intoxication aiguë chez le rat, le chat et le chien, la dose létale minimale lors d'administration intraveineuse de Na_2SeO_3 se situait entre 1,5 et 3,0 mg/kg. Forceville et al. [46] ont montré, en 2004, une mortalité accrue chez le rat septique à partir de 0,6 versus 3,0 mg/kg chez le rat sain. Chez l'humain en intoxication aiguë au Se, on a observé une hypotension sévère, un choc réfractaire et une défaillance respiratoire ; ce niveau létal avoisinait 25–30 mmol/l.

Actuellement, l'apport nutritionnel recommandé pour le Se a été établi à 55 µg/j chez l'adulte. En 2000, le comité scientifique sur la nourriture a délibéré sur le niveau supérieur d'apport tolérable en Se et l'a établi à 400 µg/j [47]. La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) associée à la séléniose a été établie à 900–1 000 µg de Se/j [48]. Il n'existe toutefois aucune donnée évaluant la toxicité à long terme de l'administration de Na₂SeO₃ même si aucun événement majeur n'a été noté lors des essais cliniques de phase II sur l'administration à haute dose de Se. L'innocuité à long terme de cette thérapie ne peut donc être assurée. Davantage d'études de phase I, visant à établir une dose adéquate, sont nécessaires dans une population homogène de patients critiques, particulièrement en contexte de sepsis ou de sepsis sévère, pour explorer la toxicité du Na₂SeO₃ ou de l'H₂SeO₃. À ce jour, selon les lignes directrices de la Société européenne pour la nutrition clinique et le métabolisme (ESPEN), puisque la sélénose fut observée chez une population ayant un apport sélénié quotidien de plus de 750 µg/j, les doses de 750–1 000 µg/j ne devraient probablement pas être dépassées chez le patient critique, et l'administration de doses supraphysiologiques devrait être limitée à deux semaines [49].

Enfin, la thérapie par Na₂SeO₃ est contre-indiquée chez la femme enceinte, et ce, jusqu'à ce que des études toxicologiques précliniques aient été conduites, et particulièrement des études cliniques de phase I évaluant la toxicité à long terme.

Thérapie par sélénium en cocktail d'antioxydants

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont évalué l'effet des thérapies par combinaison d'antioxydants (cocktail d'antioxydants) incluant notamment le Se. Agréant deux études, Berger et al. [50] ont trouvé, suite à l'administration de Zinc (Zn), de Cu et de Se (315–380 µg/j) chez les patients brûlés, une diminution de l'incidence de pneumonies nosocomiales (80 vs 33 %, $p = 0,001$) et des pneumonies associées à la ventilation (13 vs 6 %, $p = 0,023$). Ils ont aussi démontré que l'administration d'oligoéléments diminuait les complications infectieuses, principalement de pneumonie (18 vs 0 %, $p = 0,03$), au cours des 30 premiers jours à l'USI. Une étude prospective du même groupe [51], analysant 86 patients gravement brûlés ou traumatisés, a évalué l'administration de hautes doses de glutamine (30 g/j) et d'antioxydants (Se [300 mg/j entéral], Zn, β-carotène, vitamines C, B1 et E). Les patients brûlés recevaient en plus 485,5 µg de sélénite en intraveineux durant un maximum de dix jours. Cette combinaison entérale et parentérale fut bien tolérée, sans significativement altérer le pronostic clinique. En 2008, dans une étude du même groupe [52] sur 200 patients avec défaillance organique suite à une chirurgie cardiaque compliquée, à un traumatisme majeur ou à une hémorragie sous-

arachnoïdienne, le groupe d'intervention ($n = 102$) reçut un cocktail d'antioxydants parentéral (Zn, vitamines C et B1, Se [270 µg/j]) avec une dose double aux jours 1–2, ce qui réduisit significativement la réponse inflammatoire auprès des patients traumatisés et en postopératoire cardiaque. Collier et al. [53] étudièrent 4 292 patients traumatisés, dont la moitié reçut un traitement par antioxydants comprenant 200 µg/j de Se durant sept jours, administré en bolus intraveineux sur deux heures. Le groupe d'intervention eut un séjour hospitalier et en USI significativement réduit ($p < 0,001$ et $p = 0,001$, respectivement) et une mortalité réduite (6,1 vs 8,5 %, $p = 0,001$), traduisant une diminution de 28 % du RR par le traitement avec antioxydants. Dans une étude de phase I, Heyland et al. [54] ont démontré qu'une dose élevée de glutamine (0,35 g/kg en intraveineux + 30 g/j en entéral) et de Se (500 µg en intraveineux) en combinaison stable associée à un cocktail entéral d'antioxydants (Se 300 µg, Zn, β-carotène, vitamines C et E) semblait être bien tolérée et associée à une amélioration de la capacité antioxydative et de la fonction mitochondriale (optimisant le ratio ADN mitochondriale/ADN nucléaire), diminuant ainsi le stress oxydatif. Ce même protocole d'intervention fut utilisé dans l'étude REDOXs [55], qui fut cependant négative.

Stratégie de traitement par sélénium

Le concept de supplémentation pharmac nutritionnelle en dose supraphysiologique est différent du concept classique de remplacement nutritionnel qui a pour objectif principal le remplacement des pertes physiologiques et/ou pathologiques, tout en visant un rétablissement physiologiquement normal [56]. La pharmac nutrition considère les nutriments comme un médicament. Des doses élevées de ces pharmac nutriments devraient être administrées séparément des régimes de NE ou NP standard afin d'optimiser la distribution du nutriment [57]. Chez les patients critiques avec SRIS et particulièrement avec sepsis ou sepsis sévère, la thérapie par antioxydants, particulièrement avec Se, a été considérée comme un traitement d'appoint intéressant pour les patients en USI [58]. Plusieurs essais cliniques sur la thérapie au Se sous la forme de Na₂SeO₃ ont implanté avec succès une dose initiale en bolus (action pharmacologique directe) suivie d'une perfusion continue et ont noté une amélioration du pronostic, notamment concernant les complications infectieuses. Actuellement, l'administration d'un tel bolus initial de Na₂SeO₃ est un sujet à l'étude dans des essais cliniques de supplémentation et d'intervention pharmacologique, utilisant cette molécule comme médication.

À ce jour, l'une des études randomisées contrôlées les plus importantes et d'envergure sur la supplémentation de Na₂SeO₃ sous forme penthydratée comme monothérapie était Selenium in Intensive Care (SIC) [59], menée chez

des patients avec SRIS sévère, sepsis et choc septique et APACHE III > 70. Initialement, 249 patients furent randomisés pour recevoir un bolus de l'équivalent de 1 000 µg de Se, sous la forme de Na₂SeO₃ pentahydratée, au jour 1 suivi soit d'une perfusion continue quotidienne de 1 000 µg jusqu'au jour 14, soit d'un placebo à base de solution saline. Bien que la réduction de mortalité à 28 jours pour les patients sous perfusion de Na₂SeO₃ n'ait pas atteint un seuil significatif en analyse en intention de traiter (50,0 % contre 39,7%, $p = 0,1$), l'analyse perprotocole montrait une réduction significative de la mortalité dans le groupe recevant Na₂SeO₃ (56,7 contre 42,6 %, $p = 0,049$) [59]. De plus, aucune toxicité ou effet secondaire ne furent observés. Il est encourageant de constater que la mortalité fut significativement diminuée dans les sous-groupes de patients atteints de sepsis sévère avec coagulation intravasculaire disséminée ($p = 0,02$), chez les patients avec plus de trois dysfonctions viscérales ($p = 0,04$) et chez les patients les plus sévèrement atteints avec APACHE III > 102 ($p = 0,04$) [59] (Tableau 2).

Dans un autre essai randomisé, Mishra et al. [60] ont évalué l'effet du Se sur les marqueurs biochimiques ainsi que sur le pronostic de 40 patients septiques hospitalisés dans l'USI. Les patients étaient randomisés en trois groupes pour recevoir une supplémentation de Na₂SeO₃ intraveineux, chaque groupe recevant respectivement 474, 316 et 158 µg/j de Se sous forme Na₂SeO₃ sur trois jours consécutifs, suivi d'une perfusion standard de 31,6 µg/j pour une durée totale de 14 jours. Malgré l'absence de réduction de mortalité par le Se, les auteurs ont noté une diminution significative du score SOFA avec une corrélation négative significative entre le niveau plasmatique de Se et le score SOFA ($r = -0,36$, $p = 0,03$) [60].

Dans une étude randomisée multicentrique, Forceville et al. [61] ont étudié 60 patients en choc septique et ont administré au groupe thérapeutique ($n = 31$) une dose initiale très élevée de Se (4 000 µg), sous forme de Na₂SeO₃, en perfusion continue dans les 24 premières heures, suivie d'une perfusion de 1 000 µg/j pour les neuf jours suivants (dose totale administrée : 13 000 µg). Malgré ce traitement, aucune amélioration du pronostic n'a été observée [61]. La réduction de la mortalité ne fut pas significative dans le groupe thérapeutique, et ce, à aucun temps de l'étude (45 vs 45 %, $p = 0,59$ au jour 28 ; 59 vs 68 %, $p = 0,32$ à six mois ; 66 vs 71 %, $p = 0,43$ à un an) [61]. Ces résultats différaient de ceux antérieurement trouvés par l'étude SIC, suggérant que la non-amélioration du pronostic pouvait être due à l'absence de bolus intraveineux initial de Na₂SeO₃, lequel pourrait jouer un rôle initial oxydant. Les données obtenues à partir d'études sur animaux penchaient également vers cette hypothèse [9]. Dans notre propre essai thérapeutique de phase II [62] menée sur des patients adultes critiques atteints de SRIS avec score APACHE II ≥ 15 , nous avons évalué les effets de hautes doses d'H₂SeO₃, initialement administrées en bolus

de 2 000 µg de Se sur deux heures, puis avec une perfusion continue de 1 600 µg/j d'H₂SeO₃ pendant dix jours. En fin d'étude, la dysfonction viscérale évaluée par le score SOFA s'est avérée significativement diminuée dans le groupe recevant le Se ($1,3 \pm 1,2$ vs $4,6 \pm 2,0$, $p = 0,0001$) [62]. De plus, l'incidence des pneumonies précoces acquises sous ventilation fut significativement diminuée (6,7 vs 37,5 %, $p = 0,04$) dans le groupe sous traitement au Se, tout comme l'incidence des pneumonies nosocomiales suite à l'hospitalisation à l'USI ($p = 0,03$). Aucun effet secondaire significatif ne fut noté durant les 28 jours de suivi après traitement par Se [62].

Des résultats similaires furent notés par Valenta et al. [63] qui ont administré un bolus initial de 1 000 µg de Se en Na₂SeO₃ au jour 1 sous forme de sélénite, suivi d'une perfusion rapide de 500 µg sur 30 minutes pour les jours 2 à 14. Ils ont démontré que cette approche permettait une augmentation significative du niveau de Se plasmatique ainsi que de l'activité de GPx-3 ($p < 0,001$) [63]. Les biomarqueurs de l'inflammation systémique ont diminué de façon similaire dans les deux groupes. Une corrélation négative fut démontrée entre la concentration plasmatique de Se et la protéine C réactive ($p = 0,04$), la procalcitonine (PCT) [$p = 0,02$] et le score SOFA ($p = 0,001$) à l'admission en USI, mais celle-ci n'existait pas aux jours 7 et 14 de l'hospitalisation [63]. Finalement, la mortalité à 28 jours était légèrement, mais non significativement, réduite dans le groupe avec Se (25 vs 32 %), tout comme pour l'analyse de la mortalité des sous-groupes divisés selon leur sévérité. Une tendance vers une diminution de la mortalité chez les patients les plus critiques (APACHE II > 28) était toutefois observée [63].

L'étude multicentrique Scottish Intensive care Glutamine or Selenium Evaluative Trial (SIGNET) [64] a étudié une combinaison de glutamine et Se incorporée dans un régime de nutrition parentérale standard. Dans cet essai clinique utilisant un plan factoriel 2×2 , une diminution de l'incidence de nouvelles infections (odds ratio = 0,53, IC 95 % : [0,30–0,93]) fut notée dans le sous-groupe des patients recevant une supplémentation parentérale de 500 µg de Se sous forme Na₂SeO₃ sur un minimum de cinq jours en perfusion continue [64]. Ce protocole fut positif, malgré l'absence de bolus initial. Nous émettons l'hypothèse que ce résultat soit dû à une déficience préexistante en Se chez les patients inclus dans l'étude SIGNET, tel que proposé par Forceville [18], puisque les sujets sains écossais semblaient avoir une carence relative en Se.

À ce jour, la plus grande étude contrôlée randomisée sur la thérapie avec glutamine et antioxydants est Reducing Deaths due to Oxidative Stress (The REDOX Study) [55]. Dans cette étude multicentrique, 1 223 adultes en situation critique avec deux dysfonctions viscérales ou plus ont reçu un cocktail antioxydant incluant vitamine C (1 500 mg), vitamine E (500 mg), β -carotène (10 mg), Zn (20 mg) et Se (300 µg) par voie entérale en plus d'une dose parentérale

Tableau 2 Résumé des principales études portant sur la monothérapie au sélénium administré en sélénite de sodium ou acide sélénieux

Référence	Population étudiée et caractéristiques	Dose quotidienne en µg de Se	Résultats cliniques
Angstwurm et al. (1999) [71]	Sepsis avec APACHE II > 15 (n = 42)	j1-j3 : 535 µg/j j4-j6 : 285 µg/j j7-j9 : 155 µg/j Puis 35 µg/j	APACHE II significativement diminué (j7, <i>p</i> = 0,018 ; j14, <i>p</i> = 0,045). TRRC diminué dans le groupe Se (<i>p</i> = 0,35)
Angstwurm et al. (2007) [59]	Sepsis sévère et choc septique avec APACHE III > 70 (n = 249)	j1 : 1 000 µg/30 min j2-j15 : 1 000 µg/j	Mortalité à j28 diminuée (39,7 vs 50 %, <i>p</i> = 0,109). Dans l'analyse perprotocole (n = 189), diminution significative (<i>p</i> = 0,049)
Mishra et al. (2007) [60]	Sepsis sévère avec APACHE II > 18 (n = 40)	j1-j3 : 474 µg/j j4-j6 : 316 µg/j j7-j9 : 158 µg/j j10-j14 : 31,6 µg/j en perfusion continue	Corrélation négative entre Se plasmatique et score SOFA (<i>r</i> = -0,36, <i>p</i> = 0,03). Pas de différence de mortalité à j28 (<i>p</i> = 0,95). Pas de différence dans TRRC (<i>p</i> = 0,99)
Forceville et al. (2007) [61]	Sepsis sévère et choc septique avec APACHE II > 25 (n = 60)	j1 : 4 000 µg/24 h j2-j10 : 1 000 µg/j	Pas d'effet sur le résultat clinique : temps de sevrage des vasopresseurs, DDS hospitalier et en USI, durée de ventilation mécanique, mortalité à j28 (<i>p</i> = 0,59)
Valenta et al. (2011) [63]	SIRS et sepsis sévère avec APACHE II > 30 (n = 150)	j1 : 1 000 µg/30 min j2-j14 : 500 µg/30 min	Aucune différence de mortalité entre le groupe sous traitement par Se (25,3 %, 19/75) et le groupe témoin (32,0 %, 24/75) [<i>p</i> = 0,367]
Manzanares et al. (2011) [62]	SIRS et sepsis sévère avec APACHE II > 23 (n = 35)	j1 : 2 000 µg/2 h j2-j11 : 1 600 µg/j	Diminution significative score SOFA (1,3 ± 1,2 vs 4,6 ± 2,0, <i>p</i> = 0,0001), diminution des PAV précoces (6,7 v 37,5 % ; <i>p</i> = 0,4). Pneumonie nosocomiale diminuée au congé (<i>p</i> = 0,03)
Andrews et al. (2011) [64]	Patient en USI en dépendance élevée > 48 h avec défaillance gastro-intestinale et nutrition parentérale (n = 127 dans le groupe sous Se)	500 µg de sélénite de sodium (durée moyenne de nutrition parentérale dans le groupe Se : 4,1 j)	Diminution significative des infections (OR : 0,53 ; IC 95 % : [0,30-0,93] ; <i>p</i> = 0,03). Pas de différence DDS, SOFA modifié et nombre de jours d'antibiothérapie

DDS : durée de séjour ; IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio ; PAV : pneumonie associée à la ventilation ; PCR : protéine C réactive ; Se : sélénium ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; TRRC : thérapie de remplacement rénal chronique ; USI : unité de soins intensifs.

élevée de Na₂SeO₃ (dose quotidienne totale de Se : 800 µg) [55]. Aucun signe de séléniose ne fut observé mais également aucune amélioration pronostique chez les patients critiques avec SRIS ne fut notée, et ce, ni pour la survie à l'USI ou autres départements, ni pour la survie à 90 jours. Nous pouvons, cette fois encore, spéculer sur les conséquences de l'absence d'un bolus initial de Na₂SeO₃ et de ses effets anti-

inflammatoires dans les stades précoces de SDMV. De plus, certains patients ont reçu une dose quotidienne insuffisante de Se intraveineux comparativement aux autres études. En fait, selon une récente méta-analyse portant sur les micronutriments antioxydants, une dose parentérale quotidienne supérieure à 500 µg est nécessaire pour envisager une amélioration pronostique. Ainsi, malgré que certains patients

aient reçu, au cours du protocole REDOXS [55], une dose supérieure par voie entérale ou parentérale, trop peu de connaissances sont disponibles sur le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du Se administré par voie entérale chez le patient critique en SRIS/SDMV avec hypoperfusion splanchnique. Une seconde explication à ces résultats négatifs pourrait être que les patients américains ayant une concentration plasmatique de Se d'environ 122 µg/l ou plus pourraient n'avoir aucun bénéfice à l'administration de Na₂SeO₃, et ce, même en maladie critique avec SDMV.

Finalement, l'étude Sodium Selenite and Procalcitonin Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis (SISPCT) [ClinicalTrials.gov, NCT00832039] [65], qui vient tout juste de se terminer, pourra ajouter aux connaissances actuelles sur le rôle du Na₂SeO₃ chez les patients hospitalisés aux USI en sepsis et en sepsis sévère.

Évidences actuelles pour la supplémentation de sélénium chez le patient critique

En 2012, une méta-analyse regroupant 20 essais cliniques [66] a conclu qu'une supplémentation d'antioxydants combinés pouvait significativement réduire la mortalité (RR = 0,82 ; IC 95 % : [0,72–0,93] ; *p* = 0,002). De plus, les micronutriments antioxydants ont démontré une réduction significative de la durée d'utilisation de la ventilation mécanique (différence pondérée des moyennes = -0,67 ; IC 95 % : [-1,22, -0,13] ; *p* = 0,02) ainsi qu'une tendance à la baisse des infections (RR = 0,88 ; IC 95 % : [0,76–1,02] ; *p* = 0,08) [66]. Il est également important de réaliser que les micronutriments antioxydants sont associés à une diminution significative du taux de mortalité chez les patients avec risque élevé de décès (> 10 % dans le groupe témoin) [RR = 0,79 ; IC 95 % : [0,68–0,92] ; *p* = 0,003] par rapport à l'absence d'effet significatif lorsque le groupe témoin a un risque moindre (RR = 1,14 ; IC 95 % : [0,72–1,82] ; *p* = 0,57) [66]. Les auteurs ont posé comme hypothèse que les patients avec atteinte très sévère et dysfonction mitochondriale présentent la plus grande déplétion en antioxydants, et seraient donc plus sensibles à ce type de supplémentation [66].

Parmi les différents micronutriments, la supplémentation en Se (sous forme Na₂SeO₃ ou H₂SeO₃) a été particulièrement associée à une tendance à la baisse de la mortalité (RR : 0,89 ; IC 95 % : [0,77–1,03] ; *p* = 0,12) [66]. En 2013, dans une seconde méta-analyse sur neuf essais cliniques portant sur la supplémentation de Se en monothérapie chez des patients atteints de sepsis, Alhazzani et al. [67] ont démontré une réduction significative de la mortalité (RR : 0,73 ; IC 95 % : [0,54–0,98] ; *p* = 0,03), sans toutefois diminuer la durée du séjour à l'USI (différence des moyennes pondérées : 2,03 ; IC 95 % : [-0,51,-4,56] ; *p* = 0,12) ou l'incidence de pneumonie nosocomiale (OR : 0,83 ; IC 95 % : [0,28–2,49] ; *p* = 0,74) [67].

Dans une autre méta-analyse portant sur le Se chez le patient en sepsis [42], les auteurs ont aussi trouvé que le Se donné en parentéral diminue le taux global de mortalité (RR : 0,83 ; IC 95 % : [0,70–0,99] ; *p* = 0,04), particulièrement lorsque la thérapie est d'une durée minimale de sept jours (RR : 0,77 ; IC 95 % : [0,63–0,94] ; *p* = 0,01), lorsqu'un bolus est administré (RR : 0,73 ; IC 95 % : [0,58–0,94] ; *p* = 0,01) et lorsque les doses quotidiennes sont supérieures à 1 000 µg (RR : 0,77 ; IC 95 % : [0,61–0,99] ; *p* = 0,04) [42].

Les résultats obtenus lors des dernières méta-analyses [42,66,67] nous permettent de constater que les patients en sepsis sévère constituent la population cible de la monothérapie de Se (Fig. 1). Sur la base de la réduction significative des complications infectieuses chez le patient critique [68], la plus récente version du Guide canadien de pratique clinique (Canadien Clinical Practice Guidelines) [69] recommande qu'une monothérapie de Se à haute dose avec administration d'un bolus, seul ou en combinaison avec d'autres antioxydants, devrait être considérée chez le patient critique [69]. Toutefois, les recommandations 2013 de la campagne internationale Surviving Sepsis Campaign [70] sont de ne pas utiliser le Se intraveineux comme traitement du sepsis sévère (grade 2C) [70].

Conclusions et perspectives

Le stress oxydatif est une composante du mécanisme de la dysfonction mitochondriale, du SRIS et de la SDMV. Selon

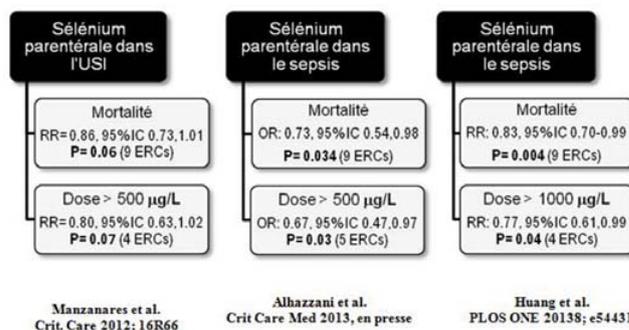


Fig. 1 Résultats des trois principales méta-analyses sur la thérapie de sélénium (Se), administré en sélénite de sodium (Na₂SeO₃). La thérapie de Se tend à réduire la mortalité dans la population hétérogène de l'USI, particulièrement lorsqu'administré quotidiennement à des doses supérieures à 500 µg de Na₂SeO₃ [66]. Les deux plus récentes revues systématiques et méta-analyses [42,67] précisent que cette thérapie diminue significativement la mortalité en cas de sepsis. Ainsi, nous spéculons que le sepsis sévère et le choc septique constituent la population cible pour une thérapie de Se (principalement en tant qu'intervention pharmacologique via un bolus intraveineux initial). ERC : étude randomisée contrôlée; IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif

la littérature actuelle, les cocktails d'antioxydants et/ou les hautes doses parentérales de Na_2SeO_3 pourraient être considérés chez le patient en SRIS en USI. Le Na_2SeO_3 et le H_2SeO_3 possèdent par contre des propriétés oxydantes pouvant être nocives à dose élevée, notamment carcinogène et tératogène. Récemment, les résultats de trois méta-analyses ont montré que le Se, administré sous forme de Na_2SeO_3 ou d' H_2SeO_3 , pourrait réduire la mortalité chez le patient en sepsis, particulièrement si une forte dose initiale est administrée en bolus. Ainsi, la thérapie par Se ne devrait pas être considérée uniquement comme une supplémentation d'antioxydants : le Na_2SeO_3 en bolus s'administre au titre d'une médication avec un effet oxydant et cytotoxique transitoire initial. Les effets de la thérapie par Se en contexte de sepsis sévère ou de choc septique doivent toutefois être encore confirmés par des essais cliniques multicentriques de phase III rigoureux et de puissance suffisante, un tel essai venant tout juste de se terminer. Des études expérimentales sont aussi nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action et la toxicité des hautes doses de Na_2SeO_3 administrées en bolus dans le cadre d'une intervention pharmacologique chez le patient en USI en SRIS, en sepsis sévère ou en choc septique. Finalement, ces études pourraient clarifier la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la durée optimale de traitement ainsi que la toxicité à long terme de la thérapie par hautes doses de Se, étape essentielle pour accepter cette thérapie pharmacologique dans la pratique courante. D'ici là, les composés séléniés devront être administrés en pratique clinique selon les recommandations nationales d'utilisation.

Conflit d'intérêt : William Manzanara a reçu des honoraires par Byosin pour avoir donné des conférences.

Références

- Galley HF (2011) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 107:57–64
- Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, et al (2003) Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 31:1048–52
- Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, et al (2002) Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 30:1782–6
- Goode HF, Cowley HC, Walker BE, et al (1995) Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 23:646–51
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–23
- Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, et al (2013) Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *British J Anaesth* 110: 472–80
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 165–72
- Hardy G, Hardy I, Manzanara W (2012) Selenium supplementation in the critically ill. *Nutr Clin Pract* 27:21–33
- Rayman MP (2000) The importance of selenium to human health. *Lancet* 356:233–41
- Hardy G, Hardy I (2004) Selenium: the Se-XY nutraceutical. *Nutrition* 20:590–3
- Rayman MP (2012) Selenium and human health. *Lancet* 379:1256–68
- Forceville X (2006) Seleno-enzymes and seleno-compounds: the two faces of selenium. *Crit Care* 10:180
- Lu J, Holmgren A (2009) Selenoproteins. *J Biol Chem* 284:723–7
- Papp LV, Lu J, Holmgren A, et al (2007) From selenium to selenoproteins: synthesis, identify, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal* 9:775–806
- Moghadasszadeh B, Beggs AH (2006) Selenoproteins and their impact on human health through diverse physiological pathways. *Physiology* 21:307–15
- Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley M, et al (2011) Selenium in Human Health and Disease. *Antioxid Redox Signal* 14: 1337–1383
- Forceville X (2013) The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: simple selenium supplementation or real $5\text{H}_2\text{O-Na}_2\text{SeO}_3$ pharmacological effect? *Crit Care Med* 41:1591–2
- Burk RF, Hill KE (2005) Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and role in selenium homeostasis. *Ann Rev Nutr* 25:2125–235
- Mostert V (2003) Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Arch Biochem Biophys* 376:433–8
- Harrison I, Littlejohn D, Fell GS (1996) Distribution of selenium in human blood plasma and serum. *Analyst* 121:189–94
- Gao Y, Liu Y, Deng G, et al (2004) Distribution of selenium-containing proteins in human serum. *Biol Trace Elem Res* 100:105–15
- Vincent JL, Forceville X (2008) Critically elucidating the role of selenium. *Curr Opin Anesthesiol* 21:148–54
- Angstwurm MW, Schopohl J, Gaertner R (2004) Selenium substitution has no direct effect on thyroid hormone metabolism in critically ill patients. *Eur J Endocrinol* 151:47–54
- Forceville X, Van Antwerpen P (2008) Selenocompounds and selenium: a biochemical approach to sepsis. In: Vincent JL, Ed 2008 Yearbook in Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag, Berlin, 454–66
- Favier A (1989) In: N-ve J (ed) Selenium in medicine and biology. Gruyter Wd, Berlin, pp 29–37
- Berger MM, Chioloro R (2007) Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 35(Suppl):S584–S90
- Berger MM, Shenkin A (2006) Update on clinical micronutrient supplementation studies in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:711–16
- Ashton K, Hooper L, Harvey LJ, et al (2009) Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 89:2025S–39S
- Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al (1998) Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 26:1536–44

31. Forceville X, Mostert V, Pierantoni A, et al (2009) Selenoprotein P, rather than glutathione peroxidase, as a potential marker of septic shock and related syndromes. *Eur Surg Res* 43:338–47
32. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al (2007) Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 98: 775–84
33. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, et al (2009) Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill. *Intensive Care Med* 35:882–9
34. Stoppe C, Shalte G, Rossaint R, et al (2011) The intraoperative decrease of selenium is associated with the postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 39:1879–85
35. Geoghegan M, McAuley D, Eaton S, et al (2006) Selenium in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 12:136–41
36. Manzanares W, Hardy G (2009) Selenium in the critically ill: posology and pharmacokinetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:273–80
37. Hail N Jr, Cortes M, Drake EN, Spallholz JE (2008) Cancer chemoprevention: a radical perspective. *Free Radic Biol Med* 45:97–110
38. Maehira F, Miyagi I, Eguchi Y (2003) Selenium regulates transcription factor NF- κ B activation during the acute phase reaction. *Clin Chem Acta* 334:163–71
39. Stewart MS, Spallholz JE, Neldner KH, et al (1999) Selenium compounds have disparate abilities to impose oxidative stress and induce apoptosis. *Free Radic Biol Med* 26:42–8
40. Chung YW, Kim TS, Lee SY, et al (2006) Selenite-induced apoptosis of osteoclasts mediated by the mitochondrial pathway. *Toxicol Letter* 160:143–50
41. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al (2009) A large-bolus injection but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 32:140–6
42. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, et al (2013) Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8:e54431
43. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, et al (2010) High-dose selenium for critically ill patients with systemic inflammation: a pilot study. *Nutrition* 26:634–40
44. Jeong DW, Yoo MH, Kim TS, et al (2002) Protection of mice from allergen induced asthma by selenite: prevention of eosinophil infiltration by inhibition of NF- κ B activation. *J Biol Chem* 277:17871–6
45. Olson OE (1986) Selenium toxicity in animals with emphasis on man. *J Am Coll Toxicol* 5:45–69
46. Forceville X, Chancerelle Y, Agay D, et al (2004) At moderately high level, sodium selenite seems to decrease mortality in lipopolysaccharide rat model. *Intensive Care Med* 30:S110 [abstract]
47. Scientific Committee on Food on the TUIL of Selenium. Tolerable Upper Intake Levels of Selenium. <http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80gen.pdf>
48. Yang G, Zhou R (1994) Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 8:159–65
49. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 28:387–400
50. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al (2006) Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 10:R153
51. Soguel L, Chioléro RL, Ruffieux C, et al (2008) Monitoring the clinical introduction of a glutamine and antioxidant solution in critically ill trauma and burn patients. *Nutrition* 24:1123–32
52. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al (2008) Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 12:R101
53. Collier BR, Giladi A, Dosset LA, et al (2008) Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 31:384–8
54. Heyland DK, Dhaliwal R, Day A, et al (2007) Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically ill patients: a phase I dose-finding study. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 31:109–18
55. Heyland DK, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al (2013) for the Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 368:1489–97
56. Berger MM (2012) Micronutrients: myths and realities. *Rev Med Suisse* 7:230
57. Manzanares W, Heyland DK (2012) Pharmaconutrition with arginine decreases bacterial translocation in an animal model of severe trauma. Is a clinical studied justified? ... The time is now! *Crit Care Med* 40:3502
58. Manzanares W, Heyland DK (2013) Pharmaconutrition with antioxidant micronutrients in the critically ill: the time has come! *Nutrition* 29:359–60
59. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, et al (2007) Selenium in Intensive Care (SIC) study. Results of a prospective, randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 35:118–26
60. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al (2006) Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 26:41–50
61. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al (2007) Effects of high-doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 11:R73
62. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al (2011) High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 37:1120–7
63. Valenta J, Brodska H, Drabek T, et al (2011) High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective, randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 37:308–15
64. Andrews PJD, Avenell A, Noble DW, et al (2011) Randomised trial of glutamine, selenium, or both to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 342:d1542
65. 2013) Sodium Selenite and Procalcitonin Guided Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis (SISPCT). ClinicalTrials.gov: NCT00832039. Last access: April 20, 2013
66. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, et al (2012) Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 16:R66
67. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al (2013) The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 41:1555-64
68. 2013) Unpublished data. www.criticalcarenutrition.com. Last access: May 2013
69. 2013 Canadian Clinical Practice Guidelines. www.criticalcarenutrition.com. Last access: April 20, 2013
70. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580–637
71. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, et al (1999) Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 9:1807–13