

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Et des Sciences de la Terre et de l'Univers**



**Département de Biologie**  
Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie

## **THESE**

Présentée par

**Mr. BELHADJ Moussa**

En vue de l'obtention du

**Diplôme de Doctorat**

**Option : Biologie Moléculaire et Génétique**

**Thème**

**Impact de l'expression des gènes des sélénoprotéines et du statut sélénié sur le développement des maladies cardiovasculaires, dans une population de l'extrême ouest Algérien**

Soutenue le : 04 /07 /2022 , devant le jury composé de:

<b>Présidente :</b>	Dr. DALI YUCEF-SAHI Majda	Professeur	Université de Tlemcen
<b>Examinatrice :</b>	Dr. ZAHZAH Tsouria	Professeur	Université de Sidi Bel Abbès
<b>Examinatrice :</b>	Dr. TABET AOUL Nacera	Professeur	Université d'Oran 1
<b>Directeur de thèse :</b>	Dr. HAREK Yahia	Professeur	Université de Tlemcen
<b>Co-directrice de thèse :</b>	Dr. MEDJATI-DENNOUNI Nouria	Professeur	Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2021/2022**

*Dédicaces*

*Je tiens à dédier ce modeste travail :*

*A mes chers parents.*

*A mon frère, à mes sœurs et à leurs enfants.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

## Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie, de l'université de Tlemcen, sous la direction scientifique du Monsieur HAREK Yahia professeur au Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Tlemcen. Je tiens à lui adresser mes sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant de m'encadrer.

Mes remerciements s'adressent à Madame DENNOUNI-MEDJATI Nouria Professeur au Département de Biologie, Faculté SNV/STU, Université de Tlemcen, qui a également encadré ce travail de recherche. Son écoute, ses connaissances, ses critiques et ses conseils constructifs m'ont guidé tout au long de cette thèse. Je lui exprime mon profond respect et mon immense reconnaissance.

Je remercie Madame DALI-SAHI Majda Professeur au Département de Biologie, Faculté SNV/STU, Université de Tlemcen, d'abord pour son aide et ses conseils judicieux qu'elle m'a donné tout au long de ce travail doctoral et pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'être présidente du jury de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Madame ZAHZAH Tsouria Professeur au Département de Biologie, Faculté SNV, Université de Sidi Bel Abbès, de l'intérêt qu'elle a manifesté à l'égard de cette recherche en s'engageant à être examinatrice.

Mes remerciements vont à Madame TABET AOUL Nacera Professeur au Département de Biotechnologie, Faculté SNV, Université d'Oran 1 pour avoir accepté de critiquer les résultats de notre travail et de participer au jury de cette thèse.

Je remercie également Monsieur MEZIANE Abderahim Professeur chef de service de cardiologie de CHU de Tlemcen, et toute l'équipe du service de cardiologie.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur SCHOMBURG Lutz, Professeur à l'université de Berlin, et à toute son équipe.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur CHARLET Laurent Professeur l'université de Grenoble-Alpes pour l'aide et l'attention qu'il a consacré à mon égard.

Je remercie vivement Monsieur LARIDJI Mohammed Amin, pour ses conseils, son soutien inconditionnel et son encouragement continu.

Enfin ma gratitude va à ceux qui m'ont accordé du temps et m'ont témoigné un soutien constant dans ce long travail de recherche. Merci tout spécialement aux doctorantes : KAZI TANI Sarra Latifa, BEHAR Ammaria et HALFAOUI Souad Nawal.

## Résumé

Le rôle bénéfique de l'oligo-élément sélénium (Se), en tant que facteur nutritionnel essentiel, est connu et est attribué à sa présence au sein des sélénoprotéines sous la forme de l'acide aminé sélénocystéine (Sec). L'importance du statut sélénié dans la modification de la capacité d'un individu à répondre au stress a été liée au développement de nombreuses maladies, y compris les maladies cardiovasculaires.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le statut en Se dans la population générale de l'ouest algérien, et d'étudier l'impact du statut sélénié ainsi que l'expression des sélénoprotéines sur le développement des maladies cardiovasculaires.

Différents marqueurs du statut sélénié ont été mesurés dans la population générale et leurs moyennes étaient de :  $63,4 \pm 32,1$   $\mu\text{g}/\text{J}$  pour l'apport alimentaire quotidien en Se,  $91,9 \pm 18,3$   $\mu\text{g}/\text{L}$  pour le Se plasmatique,  $5,5 \pm 2,0$   $\text{mg}/\text{L}$  pour la sélénoprotéine P (SePP),  $115,5 \pm 45,8$   $\text{U}/\text{g Hb}$  pour l'activité de la GPX1 et de  $249,2 \pm 43,1$   $\text{U}/\text{L}$  pour l'activité de la GPX3. Le Se plasmatique était significativement corrélé à la SePP plasmatique et à l'activité de la GPX1 ce qui laisse penser que ces deux sélénoprotéines n'ont pas atteint leur expression maximale. Les concentrations de la SePP chez les hypertendus étaient significativement plus élevées que celles des normotendus, on peut affirmer que la pathophysiologie de l'HTA est affectée par la SePP.

Notre étude sur les cardiopathes a montré une différence significative ( $P = 0,016$ ) entre le groupe des malades ( $80,7 \pm 22,6$   $\mu\text{g}/\text{L}$ ) et les témoins ( $90,4 \pm 18,8$   $\mu\text{g}/\text{L}$ ). Une association en forme en U a été trouvée entre le Se plasmatique d'une part et les valeurs de la pression artérielle, le cholestérol total et les triglycérides d'autre part. Les résultats de la régression logistique suggèrent une association inverse significative entre le risque de l'atteinte cardiovasculaire et les taux de la SePP et de la GPX3.

Etant donné la complexité de la biologie du Se, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour atteindre l'objectif d'optimisation du statut en Se afin de promouvoir la santé et de prévenir les maladies cardiovasculaires dans la population algérienne.

**Mots clés :** Sélénium, maladies cardiovasculaires, apport alimentaire, sélénoprotéines.

## Abstract

The beneficial role of the trace element selenium (Se) as an essential nutritional factor is known and is attributed to its presence within selenoproteins in the form of the amino acid selenocysteine (Sec). The importance of selenium status in modifying an individual's response to stress has been linked to the development of many diseases, including cardiovascular disease.

The objective of this study was to evaluate the Se status in the general population of western Algeria, and to study the impact of selenium status and selenoprotein expression on the development of cardiovascular disease.

Various markers of Se status were measured in the general population and their means were:  $63.4 \pm 32.1$   $\mu\text{g}/\text{day}$  for daily dietary Se intake,  $91.9 \pm 18.3$   $\mu\text{g}/\text{L}$  for plasma Se,  $5.5 \pm 2.0$   $\text{mg}/\text{L}$  for selenoprotein P (SePP),  $115.5 \pm 45.8$   $\text{U}/\text{g Hb}$  for GPX1 activity and  $249.2 \pm 43.1$   $\text{U}/\text{L}$  for GPX3 activity. Plasma Se was significantly correlated with plasma SePP and GPX1 activity suggesting that these two selenoproteins did not reach their maximum expression. SePP concentrations in hypertensive patients were significantly higher than those in normotensive patients, it can be stated that the pathophysiology of hypertension is affected by SePP.

Our study of cardiovascular patients showed a significant difference ( $P=0.016$ ) between the patient group ( $80.7 \pm 22.6$   $\mu\text{g}/\text{L}$ ) and controls ( $90.4 \pm 18.8$   $\mu\text{g}/\text{L}$ ). A U-shaped association was found between plasma Se on the one hand and blood pressure values, total cholesterol, and triglycerides on the other. The results of logistic regression suggest a significant inverse association between the risk of cardiovascular disease and the levels of SePP and GPX3.

Given the complexity of Se biology, further research is needed to reach the goal of optimizing Se status to promote health and prevent cardiovascular disease in the Algerian population.

**Keys words :** Selenium, cardiovascular diseases, dietary intake, selenoproteins.

## الملخص

يلعب السيلينيوم (Se)، أحد العناصر الغذائية الدقيقة، دوراً أساسياً من خلال وجوده في بروتينات السيلينيوم في شكل حمض أميني سيلينوسيسئين (Sec). ارتبطت أهمية حالة السيلينيوم في قدرة الفرد على تغيير الاستجابة للتغيرات بتطور العديد من الأمراض، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم حالة Se لدى سكان الغرب الجزائري، ودراسة تأثير تغيرات Se وكذا تعبير بروتينات السيلينيوم على تطور أمراض القلب والأوعية الدموية.

تم قياس مختلف مؤشرات حالة Se في مجتمع الغرب الجزائري وكانت معدلاتها كالتالي:  $63,4 \pm 32,1$  ميكروغرام/ اليوم للاستهلاك الغذائي اليومي من Se،  $91,9 \pm 18,3$  ميكروغرام/ لتر لمستوى البلازما Se،  $5,5 \pm 2,0$  مجم / لتر للبروتين SePP،  $115,5 \pm 45,8$  وحدة / غرام هيموغلوبين للنشاط الانزيمي GPX1 و  $249,2 \pm 43,1$  وحدة / لتر للنشاط الانزيمي GPX3. ارتبطت مستويات Se في البلازما بشكل كبير مع مستويات تراكيز SePP والنشاط الانزيمي GPX1 مما يشير إلى أن هذين البروتينين لم يصلا إلى أقصى تعبير لهما. كانت تراكيز SePP في مرضى ارتفاع ضغط الدم أعلى بكثير من تلك الموجودة لدى الأصحاء، ويمكن القول أن الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع ضغط الدم تتأثر بـ SePP.

أظهرت دراستنا عن أمراض القلب فرقاً معنوياً ( $P = 0,016$ ) بين مجموعة المرضى  $80,7 \pm 22,6$  ميكروغرام / لتر) ومجموعة الضوابط ( $90,4 \pm 18,8$  ميكروغرام / لتر). تم العثور على ارتباط على شكل حرف U بين البلازما Se من ناحية وضغط الدم والكوليسترول الكلي وقيم الدهون الثلاثية من ناحية أخرى. تشير نتائج الانحدار اللوجستي إلى وجود ارتباط عكسي كبير بين خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ومستويات SePP و GPX3.

نظراً لتعقيد علم أحياء عنصر Se، هناك حاجة إلى مزيد من البحوث للوصول إلى الهدف المتمثل في تحسين حالة Se لتعزيز الصحة والوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية لدى السكان الجزائريين.  
**الكلمات المفتاحية:** السيلينيوم، أمراض القلب والأوعية الدموية، المدخول الغذائي، بروتينات السيلينيوم.

## Production scientifique

### 1. Publications

#### 1.1. Articles

**Belhadj, M.**, Kazi Tani, L.S., Dennouni-Medjati, N., Harek, Y., Dali-Sahi, Majda., Sun, Q., Heller, R., Behar, A., Charlet, L., Schomburg, L (2020). Se Status Prediction by Food Intake as Compared to Circulating Biomarkers in a West Algerian Population. *Nutrients*. doi:10.3390/nu12123599.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Harek, Y., **Belhadj, M.**, Benslama, Y., Kachecouche, Y (2020). Dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes in a female population of western Algeria. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. doi:10.1016/j.nupar.2020.04.005.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Harek, Y., Dali-Sahi, M., **Belhadj, M.**, Meziane, F.Z (2020). Selenium overexposure induces insulin resistance: In silico study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.005.

Halfaoui, N.S., Dali-Sahi, M., Dennouni-Medjati, N., Boulenouar, H., Behar, A., **Belhadj, M** (2021). Dietary and female reproductive risk factors for thyroid cancer: a case control study in western Algeria. *World Cancer Research Journal*. DOI:10.32113/wcrj\_20213\_1927.

Kazi Tani, L.S., Gourlan, A.T., Dennouni-Medjati, N., Telouk, P., Dali-Sahi, M., Harek, Y., Sun, Q., Hackler, J., **Belhadj, M.**, Schomburg, L., Charlet, L (2021). Copper Isotopes and Copper to Zinc Ratio as Possible Biomarkers for Thyroid Cancer. *Frontiers in Medecine*. doi:10.3389/fmed.2021.698167.

#### 1.2. Communications (proceeding)

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Benslama, Y., **Belhadj, M.**, Kachecouche, Y., Harek, Y (2019). Apport alimentaire du sélénium chez des diabétiques de type 1 de la ville de Tlemcen (extrême ouest Algérien).

## 2. Communications

### 2.1. Communications internationales

**Belhadj, M.**, Dennouni-Medjati, N., Behar, A., Dali-Sahi, M., Harek, Y. Profil alimentaire sélénié des cardiopathes de la population de Tlemcen (extrême Ouest Algérien). Journées Francophones de la Nutrition 2018.

Kachecouche, Y., Dali-Sahi, M., **Belhadj, M.**, Salmi, T., Dennouni-Medjati, N. Apport alimentaire et statut en magnésium chez des cardiopathes diabétiques de l'ouest Algérien. Workshop International sur les Sciences de l'Agriculture, l'Agro-alimentaire et la Nutrition (13-14 Novembre 2018).

**Belhadj, M.**, Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Harek, Y., Behar, A., Kazi Tani, S.L. Evaluation de l'apport alimentaire en micronutriments chez une population de cardiopathes. Journées francophones de la nutrition, Couvent des Jacobins, Rennes 27-29 Novembre 2019.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Harek, H., Dali-Sahi, M., Bouabida, W., Bendeddouche, S., Kahloula, S., **Belhadj, M.**, Benslama, Y., Harek, Y. La zincémie est elle associée à l'apport alimentaire en zin chez les diabétiques de type 1 de la ville de Tlemcen ?. Journées francophones de la nutrition, Couvent des Jacobins, Rennes 27-29 Novembre 2019.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Benslama, Y., Dali-Sahi, M., **Belhadj, M.**, Meziane, F.Z., Harek, Y. La carence en zinc de la femme enceinte et risque de prematurite. 3ème congrès international « Biotech 2020 », Maroc.

### 2.2. Communications nationales

**Belhadj, M.**, Dennouni, N., Behar, A., Dali-Sahi, M., Harek, Y. Profil alimentaire du Zinc des cardiopathes dans la population de Tlemcen. Le 4ème congrès de biochimie et de génétique médicales 29-30 avril 2019.

Kazi Tani, S.L., Dennouni-Medjati, N., Behar, A., **Belhadj, M.**, Dali-Sahi, M., Harek, Y. La micronutrition, une approche importante dans l'étude du métabolisme de la glande thyroïdienne. Le 4ème congrès de biochimie et de génétique médicales 29-30 avril 2019.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., **Belhadj, M.**, Benslama, Y., Dali-Sahi, M., Harek, Y. Apport alimentaire du sélénium chez des diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen (extrême ouest Algérien). Quatrième congrès de Biochimie et de Génétique médicale. 29 et 30 Avril 2019, Oran, Algérie.

Behar, A., Benslama, Y., Dennouni-Medjati, N., **Belhadj, M.**, Dali-Sahi, M., Harek, Y. Apport alimentaire du Zinc chez des diabétiques de type 1 de la wilaya de Tlemcen. Treizième rencontre pédiatrique de Tlemcen. 01 et 02 Mai 2019, Tlemcen, Algérie.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Harek, Y., Kazi Tani, S.L., **Belhadj, M.**, Kachecouche, Y. Statut en zinc chez des diabétique de type 2. 1er colloque national de Biotoxicologie et Bioactivité. 29 Novembre 2019. Oran, Algérie.

Behar, A., Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Harek, Y., Kazi Tani, S.L., **Belhadj, M.**, Kachecouche, Y., Benslama, Y., Meziane, F.Z. « Consommation d'antioxydants naturels chez les diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen ». 7èmes journées sur le diabète et les maladies vasculaires. SNV Tlemcen. 29 et 30 Novembre 2019.

Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Harek, Y., Behar, A., Meziane, F.Z., **Belhadj, M.**, Kachecouche, Y. Statut du Magnésium et Manganèse chez des enfants et adolescents diabétiques de type 2 de l'extrême ouest algérien 3<sup>ème</sup> Séminaire National Biologie et santé (3<sup>ème</sup> SNBS 2019) 07 Décembre 2019.

## Table des matières

Dédicaces.....	II
Remerciements.....	III
Résumé.....	V
Production scientifique.....	VII
Liste des figures.....	XII
Liste des tableaux.....	XIII
Liste des abréviations.....	XIV

### Introduction générale

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### Matériel et méthodes

1. Population d'étude .....	13
1.1. Critères d'inclusion.....	13
1.2. Critères d'exclusion .....	14
2. Recueil des données.....	14
3. Marqueur alimentaire du statut en Se.....	14
3.1. Recueil des données alimentaires .....	15
3.2. Les différents groupes d'aliments consommés .....	15
4. Prélèvements sanguins.....	16
5. Evaluation des marqueurs circulants du statut sélénié.....	16
5.1. Dosage du Se total par la fluorescence des rayons X par réflexion totale.....	16
5.2. Dosage de la SePP .....	17
5.3. Dosage des glutathion peroxydases .....	17
5.3.1. Dosage de l'activité de la GPX1.....	18
5.3.2. Dosage de l'hémoglobine.....	18
5.3.3. Dosage de l'activité de la GPX3.....	18
6. Dosage des paramètres biochimiques.....	19
6.1. Dosage de la glycémie.....	19
6.2. Dosage de l'urée.....	19
6.3. Dosage de la créatinine.....	19
6.4. Dosage du cholestérol total.....	19
6.5. Dosage des triglycérides.....	19

6.6. Dosage de l'aspartate aminotransférase.....	20
6.7. Dosage de l'alanine aminotransférase.....	20
7. Analyses statistiques.....	20

### Résultats et discussion

1. Prédiction du statut sélénié de la population générale, par l'apport alimentaire par rapport aux biomarqueurs circulants.....	22
1.1. Caractéristiques de la population d'étude.....	22
1.2. Apport alimentaire en sélénium.....	23
1.3. Taux du sélénium plasmatique.....	26
1.3.1. Comparaison de la population étudiée en fonction du déficit en sélénium.....	30
1.4. Taux de sélénoprotéine P.....	31
1.5. Activité enzymatique de la GPX1.....	33
1.6. Activité enzymatique de la GPX3.....	35
1.7. Comparaison de l'apport alimentaire en Se par rapport aux biomarqueurs du statut sélénié.....	37
1.8. Déduction d'un modèle de consommation alimentaire selon les catégories d'aliments prédictifs du statut en sélénium.....	38
1.9. Analyse d'association entre les différents marqueurs du statut sélénié.....	40
1.10. Discussion.....	40
2. Statut sélénié chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires : Etude cas-témoins.....	50
2.1. Caractéristiques de la population d'étude et description de la population malade.....	50
2.2. Statut sélénié.....	51
2.3. Statut sélénié et risque cardiovasculaire.....	55
2.4. Discussion.....	58
3. Discussion générale.....	65

### Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives.....	69
Références bibliographiques.....	71

### Annexes

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Boite à moustache représentant l'apport alimentaire journalier en Se de la population générale.....	<b>23</b>
<b>Figure 2.</b> Prévalence de la déficience de l'apport alimentaire en sélénium chez la population d'étude.....	<b>24</b>
<b>Figure 3.</b> Distribution de la consommation (g/J) des groupes d'aliments et leur contribution en pourcentage (%) à l'apport en Se.....	<b>26</b>
<b>Figure 4.</b> Teneurs plasmatiques en sélénium avec les valeurs seuils .....	<b>27</b>
<b>Figure 5.</b> Distribution de fréquences du Sélénium plasmatique dans la population générale .....	<b>27</b>
<b>Figure 6.</b> Taux de la SePP dans la population générale.....	<b>31</b>
<b>Figure 7.</b> Niveau moyen de l'activité enzymatique de la GPX1 dans la population générale.....	<b>33</b>
<b>Figure 8.</b> Niveau moyen de l'activité enzymatique de la GPX3 dans la population générale.....	<b>35</b>
<b>Figure 9.</b> Comparaison de l'apport alimentaire en Se par rapport aux concentrations plasmatiques en Se (A) et en SePP (B) .....	<b>37</b>
<b>Figure 10.</b> Comparaison de l'apport en Se par rapport à l'activité enzymatique de la GPX1 (A) et de la GPX3 (B) .....	<b>37</b>
<b>Figure 11.</b> Analyse ROC de différentes catégories d'aliments pour différencier les sujets déficients et non déficients en Se. ....	<b>39</b>
<b>Figure 12.</b> Répartition de la population malade selon les types de maladies cardiovasculaires.....	<b>51</b>
<b>Figure 13.</b> Distribution des concentrations de la SePP chez les témoins et les cas.....	<b>53</b>
<b>Figure 14.</b> Distribution des niveaux de l'activité enzymatique de la GPX1 chez les témoins et les cas .....	<b>53</b>
<b>Figure 15.</b> Distribution des niveaux de l'activité enzymatique de la GPX3 chez les témoins et les cas.....	<b>54</b>
<b>Figure 16.</b> Interactions en forme de U entre le Se plasmatique et les facteurs liés au risque de MCV.....	<b>56</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Caractéristiques générales de la population d'étude.....	<b>22</b>
<b>Tableau 2.</b> Distribution de l'apport journalier en Se en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude.....	<b>25</b>
<b>Tableau 3.</b> Distribution des concentrations du Se plasmatique en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude .....	<b>29</b>
<b>Tableau 4.</b> Comparaison des sujets catégorisés comme étant déficients ou non déficients en Se.....	<b>30</b>
<b>Tableau 5.</b> Distribution des concentrations de la SePP en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude .....	<b>32</b>
<b>Tableau 6.</b> Distribution des niveaux de l'activité enzymatique de la GPX1 en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude .....	<b>34</b>
<b>Tableau 7.</b> Niveaux de l'activité enzymatique de la GPX3 en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude .....	<b>36</b>
<b>Tableau 8.</b> Coefficients de corrélation de Pearson entre les paramètres du statut séléné dans la population générale .....	<b>40</b>
<b>Tableau 9.</b> Apports alimentaires en Se moyens dans différents pays .....	<b>42</b>
<b>Tableau 10.</b> Taux moyens de Se plasmatique et sérique dans différents pays .....	<b>43</b>
<b>Tableau 11.</b> Caractéristiques de la population d'étude .....	<b>50</b>
<b>Tableau 12.</b> Prévalence de la carence en Se chez les cas et les témoins .....	<b>52</b>
<b>Tableau 13.</b> Comparaison du statut séléné chez les cas diabétiques et les non diabétiques .....	<b>54</b>
<b>Tableau 14.</b> Caractéristiques de la population malade selon les quartiles du Se plasmatique .....	<b>55</b>
<b>Tableau 15.</b> Coefficients de corrélations de Pearson entre le statut séléné, cholestérol total et triglycéride chez les cas .....	<b>57</b>
<b>Tableau 16.</b> Résultats de la régression logistique binaire entre les cas et les témoins en fonction des valeurs de la SePP et de l'activité GPX3 .....	<b>57</b>

## Liste des abréviations

<b>3' UTR</b> : Région 3' non traduite	<b>PSTK</b> : O-phosphoseryl-ARNt <sup>[Ser]Sec</sup> kinase
<b>AGL</b> : Acides gras libres	<b>PTP1B</b> : Protéine tyrosine phosphatase 1B
<b>AJR</b> : Apport journalier recommandé	<b>RE</b> : Réticulum endoplasmique
<b>ALT</b> : Alanine amino transférase	<b>ROS</b> : Espèces réactives de l'oxygène
<b>ANREF</b> : Apport nutritionnel de référence	<b>Se</b> : sélénium
<b>ApoER2</b> : Récepteur-2 de l'apolipoprotéine E	<b>Sec</b> : Sélénocystéine
<b>ARNt<sup>[Met]</sup></b> : ARNt de la Met	<b>SeIN</b> : Sélénoprotéine N
<b>ARNt<sup>[Ser]Sec</sup></b> : ARNt de la Sec	<b>SeMet</b> : Sélénométhionine
<b>AST</b> : Aspartate aminotransférase	<b>SeO<sub>3</sub><sup>2-</sup></b> : Sélénite
<b>Ca<sup>2+</sup></b> : Calcium	<b>SeO<sub>4</sub><sup>2-</sup></b> : Sélénate
<b>CT</b> : Cholestérol total	<b>SePP</b> : Sélénoprotéine P
<b>DIOs</b> : Iodothyronine déiodinases	<b>Sepw1</b> : Sélénoprotéine W
<b>eIF4a3</b> : Facteur eucaryote 4a3	<b>SerS</b> : seryl-ARNt synthétase
<b>GPX1</b> : Glutathion peroxydase 1	<b>SMIG</b> : Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti
<b>GPX3</b> : Glutathion peroxydase 3	<b>SNP</b> : Polymorphisme d'un seul nucléotide
<b>GPX4</b> : Glutathion peroxydase 4	<b>SOD2</b> : Superoxyde dismutase 2
<b>GPXs</b> : Glutathion peroxydases	<b>SPS-2</b> : Sélénophosphate synthétase-2
<b>GSSeSG</b> : Sélénoglutathion	<b>SRE</b> : Elément de redéfinition de la sélénocystéine
<b>HDL</b> : Lipoprotéines de haute densité	<b>TG</b> : Triglycérides
<b>HSe<sup>-</sup></b> : Séléniure	<b>TMeSe</b> : Triméthylsélénonium
<b>HTAP</b> : Hypertension artérielle pulmonaire	<b>Trxr/Trx</b> : Thioredoxine réductase/thioredoxine
<b>IMC</b> : Indice de masse corporelle	<b>TrxRs</b> : Thioredoxines réductases
<b>KBD</b> : Maladie de Kashin-Beck	<b>Txnrd1</b> : Thioredoxine réductase 1
<b>LDL</b> : Lipoprotéines de basse densité	<b>UL</b> : Apport maximal tolérable
<b>MCV</b> : Maladie cardiovasculaire	
<b>Met</b> : Méthionine	
<b>MSeGalNAc</b> : Se-méthyl-N-acétyl-galactosamine	
<b>MSeGalNH<sub>2</sub></b> : Se-méthyl-N-amino-galactosamine	
<b>MSeGluNAc</b> : Se-méthyl-N-acétyl-glucosamine	
<b>Na<sup>+</sup></b> : Sodium	
<b>NADPH</b> : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate	
<b>NO</b> : Oxyde nitrique	
<b>PASMC</b> : Cellules musculaires lisses des artères pulmonaires	

# *Introduction générale*

Le sélénium (Se) est un micronutriment nécessaire pour soutenir un certain nombre de fonctions cellulaires et de voies biochimiques (**Tsuji et al., 2015**). Ses rôles physiologiques ne sont pas déterminés par l'oligo-élément lui-même, mais par son incorporation dans la chaîne polypeptidique de certaines protéines dites sélénoprotéines qui contiennent le résidu de sélénocystéine (Sec) comme partie intégrante de leur centre actif. L'incorporation de la Sec dans les sélénoprotéines fait appel à un mécanisme unique qui implique le décodage du codon UGA (**Turanov et al., 2011 ; Hatfield et al., 2006**). La maladie de Keshan, une cardiomyopathie endémique de certaines régions de Chine a longtemps été associée à des carences en Se, et la supplémentation en Se s'est avérée efficace pour moduler cette condition (**Chen, 2012**).

Le sélénoprotéome humain contient plus de trente sélénoprotéines mises en évidence sous leur forme pure (**Sobolev et al., 2018**). Les mieux caractérisées sur le plan fonctionnel sont les familles des glutathion peroxydases (GPXs), des thioredoxines réductases (TrxRs), des iodothyronine déiodinases (DIOs), de la sélénoprotéine P (SePP) et de la sélénophosphate synthétase-2 (SPS-2) (**Lobanov et al., 2009**). Agissant sur plusieurs variétés de substrats, les sélénoprotéines ont de multiples fonctions biologiques ; tels que le contrôle de l'état redox cellulaire et la protection contre les dommages et le stress oxydatifs, le métabolisme des hormones thyroïdiennes, la mobilisation intracellulaire du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), le repliement des protéines et les réponses immunitaires (**Kasaikina et al., 2012**). Deux sélénoprotéines, la SPS-2 et la SePP sont impliquées dans le métabolisme du Se lui-même : la conversion de séléniure ( $\text{HSe}^-$ ) en monosélénophosphate (une étape de la synthèse de la Sec) et le transport du Se du foie vers d'autres tissus respectivement (**Burk et Hill, 2015**).

La principale source du Se est l'alimentation, la teneur en Se des aliments est caractérisée par une grande diversité ; dans les produits animaux elle reflète les niveaux du Se dans leur alimentation, alors que celle des plantes dépend des niveaux de Se dans le sol où elles sont cultivées et de leur capacité à accumuler cet élément (**Kieliszek, 2019**). Il est généralement reconnu que les apports en Se sont faibles dans toute l'Europe (en particulier en Europe de l'Est), certaines régions de Chine, de Finlande et de Nouvelle-Zélande. On observe un excès net de cet élément dans les régions où la concentration du Se dans le sol est élevée, comme au Canada, en Irlande, dans certaines régions de l'ouest des États-Unis et dans certaines zones de Chine. (**Stoffaneller et Morse, 2015 ; Navarro-Alarcon et Cabrera-Vique, 2008**). La plupart des plantes n'ont pas la capacité d'accumuler de grandes quantités du Se, cependant diverses espèces telles que l'ail (*Allium sativum*), la moutarde indienne

(*Brassica juncea*), le colza (*Brassica napus*) et certains champignons ont été reconnus comme accumulateurs de Se. Ils ont la capacité d'absorber de grandes quantités de Se sans présenter d'effets négatifs ; cela est principalement dû à la réduction de la concentration intracellulaire du Se de Sec et de sélénométhionine (SeMet) qui sont incorporés dans les protéines. Lorsqu'ils sont consommés en quantités appropriées, ces aliments peuvent constituer une source importante du Se (**Dumont et al., 2006**).

La SeMet est la principale forme chimique du Se dans les régimes alimentaires humains et animaux (**Burk et Hill, 2015**). Les céréales et les cultures fourragères convertissent principalement le Se en SeMet et l'incorporent dans les protéines à la place de la méthionine (Met), car l'ARNt de la Met (ARNt<sup>[Met]</sup>) ne fait pas de distinction entre la Met et la SeMet (**Schrauzer, 2000**).

La biodisponibilité du Se est déterminée par des facteurs alimentaires tels que la teneur en graisses et en protéines (**Kieliszek, 2019**). Les aliments riches en protéines sont généralement caractérisés par une concentration en Se plus élevée (**Smrkolj et al., 2005**), puisque le Se peut remplacer le soufre dans les acides aminés comme la SeMet, la sélénocystéine Sec et la sélénocystathionine en raison de leur similarité physico-chimique (**Lazard et al., 2017**). Ces produits comprennent la viande, le poisson, les fruits de mer et les céréales (**Kieliszek et Błażej, 2016**). Les fruits et légumes sont caractérisés par une teneur relativement faible en Se, ce qui est dû à leur faible teneur en protéines et à leur forte teneur en eau. En ce qui concerne les produits laitiers, la teneur en Se est négativement corrélée à la teneur en graisse (**Kieliszek et Błażej, 2016**).

En 1989, l'apport nutritionnel de référence (ANREF) pour le Se, prenant en compte les ajustements pour le poids corporel et la variabilité des sujets dans la population américaine, a été établi avec un apport journalier recommandé (AJR) de 70 µg/jour pour les hommes et de 55 µg pour les femmes (**RDA, 1989**). En 2000, cet AJR a été ajusté à 55 µg/J pour les hommes et les femmes (**Institute of Medicine US, 2000**). Les sociétés de nutrition D-A-CH (l'abréviation D-A-CH provient des lettres initiales de l'identification commune pour les pays : Allemagne [D], Autriche [A] et Suisse [CH]) ont recommandé une valeur de référence pour l'apport en Se de 70 µg/jour pour les hommes et de 60 µg/J pour les femmes pour un poids corporel normal, à raison d'environ 1 µg de Se par kg de poids corporel. C'est la moyenne requise pour la saturation de la SePP (**Kipp et al., 2015**). Sur la base des effets indésirables liés à la sélénose, l'apport maximal tolérable (UL) pour les adultes est fixé à 400

µg/J et les doses du Se supérieures à 700 µg/J peuvent être toxiques (**Kieliszek et Błażej, 2013**).

La biodisponibilité du Se dépend de nombreux facteurs, dont le principal est attribué à la forme chimique de cet élément dans l'alimentation. Plus précisément, les composés sélénés identifiés dans les plantes comprennent le sélénate ( $\text{SeO}_4^{2-}$ ), le sélénite ( $\text{SeO}_3^{2-}$ ), la sélénocystine, la SeMet, la sélénohomocystéine, la Se-méthylsélénocystéine,  $\gamma$ -glutamyl-sélénocystathionine, le sélénoxyde de SeMet,  $\gamma$ -glutamyl-Se-méthylsélénocystéine, acide sélénocystéinesélénique, sélénoxyde de Se-propionylsélénocystéine, Se-méthylsélénoéthionine, sélénocystathionine, diséléniure de diméthyle, sélénoisinigrine, sélénopeptide et sélénowax (**Whanger, 2002**). Généralement les composés organiques du Se sont plus biodisponibles que les formes inorganiques, plusieurs études ont montré que la biodisponibilité du Se dans la viande est élevée car les formes du Se dans les aliments d'origine animale sont principalement des Sec et des SeMet (**Navarro-Alarcon et Cabrera-Vique, 2008**).

L'absorption globale de toutes les formes du Se est relativement élevée (70 à 95 %), mais varie selon la source et le statut en Se du sujet (**Finley, 2006**). Le Se est principalement absorbé dans le duodénum par les entérocytes, catabolisé en Se élémentaire qui est incorporé dans la glutathion peroxydase (GPX). Ces sélénoprotéines sont transportées dans le foie lieu de synthèse de la SePP qui est responsable du transport et de la distribution du Se à divers organes comme le cerveau, les reins, le cœur, la rate, les muscles et les gonades (**Santhosh Kumar et Priyadarsini, 2014**).

L'absorption intestinale et le métabolisme du Se provenant de l'alimentation peuvent être grandement touchés par la forme chimique, en général, le Se organique a une absorption plus élevée que le Se inorganique. Les composés inorganiques comme  $\text{SeO}_4^{2-}$  ou  $\text{SeO}_3^{2-}$  sont bien absorbés mais ne sont pas aussi bien conservés que la SeMet et la Sec (**Fairweather-Tait et al., 2010**).

À propos du métabolisme, le principe général est que tout le Se ingéré doit traverser un pool  $\text{HSe}^-$  et ensuite être utilisé pour la synthèse de la sélénoprotéine (**Yang et al., 2017**). Sous cette forme, le Se peut également être métabolisé en Se à l'état oxydatif 0 ( $\text{Se}^0$ ) (**Weekley et al., 2013**).

Le  $\text{SeO}_3^{2-}$  absorbé par les globules rouges est transformé en  $\text{HSe}^-$  ; il est réduit en sélénoglutathion (GSSeSG) qui est ensuite transformé en  $\text{HSe}^-$  puis transféré dans le sang au foie sous la forme liée à l'albumine (**Weekley et al., 2013**).

Le  $\text{SeO}_4^{2-}$  est activement absorbé par un système de transport dépendant de  $\text{Na}^+$  comme le sulfate. Ensuite, il est réduit par l'ATP sulfurylase en  $\text{SeO}_3^{2-}$ . Après ce processus, la voie métabolique du  $\text{SeO}_4^{2-}$  est la même que pour le  $\text{SeO}_3^{2-}$  (**Lazard et al., 2017**).

La Sec est convertie en  $\text{HSe}^-$  par la  $\beta$ -lyase, qui est considérée comme la principale voie de transformation en  $\text{HSe}^-$ .

La SeMet peut être métabolisée par trois voies différentes : directement incorporée de façon non spécifique dans les protéines contenant du Se ; transformée en Sec, puis dégradée en  $\text{HSe}^-$  ou dégradée en méthyl-sélénoï par clivage direct C-Se en position  $\gamma$  du SeMet (MeSe-) par la  $\gamma$ -lyase lorsque l'apport en sélénium est excessif (**Brozmanová et al., 2010**).

Chez l'humain, la  $\beta$ -lyase catalyse la réaction de transformation de la méthyl-sélénocystéine en méthyl-sélénoï, qui peut être métabolisé en  $\text{HSe}^-$  ou excrété, lorsque l'apport en Se est excessif, dans l'haleine et l'urine après avoir été méthylée en diméthylséléniure et en triméthylsélénonium (TMeSe) respectivement (**Francesconi, 2004**). Dans un statut de Se à faible toxicité, le  $\text{HSe}^-$  est converti selon une voie d'excrétion importante qui est la formation de sélénosucres : Se-méthyl-N-acétyl-galactosamine (MSeGalNAc), Se-méthyl-N-acétyl-glucosamine (MSeGluNAc) et Se-méthyl-N-amino-galactosamine (MSeGalNH<sub>2</sub>) excrétés dans l'urine (**Kobayashi et al., 2002**). Lorsque le taux du Se dans le corps est faible, l'excrétion urinaire du Se est diminuée pour maintenir l'homéostasie des éléments (**Navarro-Alarcón et al., 1999**).

La biosynthèse des sélénoprotéines est un mécanisme assez complexe. Trois facteurs agissant en trans sont essentiels à leur synthèse. L'ARNt de la Sec (ARNt<sup>[Ser]Sec</sup>) à l'anticodon de l'UGA. Il est d'abord chargé au niveau de la seryl-ARNt synthetase (SerS), qui est ensuite phosphorylée par O-phosphoseryl-ARNt<sup>[Ser]Sec</sup> kinase (PSTK). La phosphoserine attachée à l'ARNt<sup>[Ser]Sec</sup> est convertie en Sec par la sélénocystéine synthase, en utilisant le monosélénonophosphate, qui est produit à partir de  $\text{HSe}^-$  et d'ATP par la SPS-2 comme donneur du Se (**Turanov et al., 2011**).

Au cours du processus de la traduction et à la rencontre du codon UGA, qui signale normalement la fin de la traduction, la machinerie de la Sec interagit avec la machinerie de traduction pour augmenter le potentiel de codage des codons UGA et empêcher la fin prématurée. Les éléments SECIS qui agissent en cis sont les facteurs déterminant du recodage de l'UGA en tant que Sec. En réponse à cet élément dans l'ARNm, le Sec-ARNt<sup>[Ser]Sec</sup>, qui a un anticodon complémentaire à l'UGA, traduit UGA comme Sec (**Latrèche, 2009**).

Le statut sélénié influe sur l'efficacité de la biosynthèse des sélénoprotéines. Les sélénoprotéines essentielles telles que la glutathion peroxydase 4 (GPX4) et la thioredoxine réductase 1 (Txnrd1) sont prioritairement synthétisées. En cas de carence, les sélénoprotéines non essentielles impliquées dans les processus liés au stress à l'image de la glutathion peroxydase 1 (GPX1) et la sélénoprotéine W (Sepw1) ne sont pas exprimées (**Tsuji et al., 2015**).

Deux processus physiologiques : la régulation des niveaux d'ARNm des sélénoprotéines et la régulation de l'efficacité d'insertion de la sélénocystéine déterminent la hiérarchie de l'expression des sélénoprotéines. Deux isoformes de Sec-ARNt<sup>[Ser]Sec</sup> ont été décrits ; chaque isoforme favorise l'insertion de la Sec dans certaines sélénoprotéines, l'un est impliqué dans la biosynthèse des sélénoprotéines les plus importantes et l'autre assure la synthèse des protéines moins essentielles (**Schomburg et Schweizer, 2009**). La différence entre les deux isoformes est la méthylation de l'uridine hautement modifiée en position 34. L'isoforme non méthylé est dominant en cas de carence en Se, et l'isoforme méthylé devient dominant lorsque l'apport en Se se normalise (**Burk et Hill, 2015**). D'autres protéines liant le SECIS ont été identifiées et leurs rôles dans la synthèse de la sélénoprotéine ont été caractérisés, notamment la protéine ribosomale L30 qui fait partie de la machinerie d'insertion basale de Sec, le facteur eucaryote 4a3 (eIF4a3) et la nucléoline servant de protéines régulatrices qui modulent la synthèse des sélénoprotéines et pouvant contribuer à la hiérarchie de l'expression de la sélénoprotéine (**Labunskyy et al., 2014**).

Une approche physiologique d'estimation du statut sélénié est fournie par le dosage de la concentration du Se dans le sérum (ou le plasma) ou le sang total. Le biomarqueur le plus couramment utilisé est la concentration du Se plasmatique qui reflète l'état à court terme et le Se dans le sang total, l'état à long terme (**Hambidge, 2003**).

Les sélénoprotéines sériques, telles que la glutathion peroxydase 3 (GPX3) et la SePP, peuvent être des biomarqueurs du statut du Se en raison de leur expression dose-

dépendante (**Combs, 2015**). La SePP est une glycoprotéine extracellulaire synthétisée dans le foie et sécrétée dans le plasma. Elle est unique parmi toutes les sélénoprotéines, car elle contient plusieurs résidus Sec, alors que toutes les autres sélénoprotéines ne contiennent qu'une seule Sec. Elle sert à transporter le Se vers les tissus extra-hépatiques (**Shetty et Copeland, 2018 ; Lamarche et al., 2021**).

La GPX3, également appelée la GPX plasmatique, est une glycoprotéine synthétisée principalement par les reins. Elle catalyse les hydroperoxydes organiques et les hydroperoxydes lipidiques ainsi que le peroxyde d'hydrogène. C'est la seule GPX présente dans le plasma, par conséquent, leurs niveaux peuvent être dosés à partir du plasma, ce qui en fait un biomarqueur utile (**Chung et al., 2008 ; Nirgude et Choudhary, 2020**).

La mesure de l'activité des sélénoprotéines impliquées dans le contrôle de l'oxydoréduction est la meilleure option pour évaluer le statut en Se, car ce biomarqueur reflète la fonction Se. Les activités GPX1 et GPX3 sont les plus utilisées et peuvent être mesurées dans les érythrocytes et le plasma respectivement (**Donadio et al., 2021**).

Les concentrations de Se dans les tissus humains peuvent servir de biomarqueurs à long terme et les échantillons d'ongles, de cheveux et d'urine permettent un accès non invasif à l'analyse du statut individuel du Se (**Hambidge, 2003 ; Hays et al., 2014**).

La relation entre les niveaux du Se et les effets sur la santé est représentée par une courbe en forme de U qui suggère que les pathologies sont associées aussi bien au déficit qu'à la surexposition au Se (**Rayman, 2019**). L'altération du statut du Se résultant d'un apport insuffisant en Se est très souvent associée à différentes maladies, notamment les maladies cardiovasculaires (MCV), l'infertilité, les maladies thyroïdiennes et à de mauvaises fonctions immunitaires. D'autre part, le Se à des niveaux élevés a été considéré toxique, pouvant augmenter le risque de mortalité, de diabète de type 2, du cancer (peau et prostate) (**Rayman, 2019**).

Les MCV désignent les maladies ischémiques ou hémorragiques qui se développent dans le cœur, le cerveau et les tissus corporels en raison d'une hyperlipidémie à forte teneur en graisses, de la viscosité du sang, de l'athérosclérose, de l'hypertension ... etc.

Le Se peut protéger contre certaines maladies cardiovasculaires ; la supplémentation en Se, agissant par induction de Txnrd et GPX, a la capacité potentielle de

protéger l'endothélium humain contre les dommages oxydatifs, l'agrégation plaquettaire et les inflammations (**Lewin et al., 2002**).

Le rôle précis des sélénoprotéines spécifiques dans les maladies cardiovasculaires a été partiellement élucidé, notamment grâce aux enzymes GPX. La délétion génétique de GPX1 chez la souris produit un dysfonctionnement cardiaque et vasculaire et des anomalies tissulaires (**Forgione, 2002**), de plus, les souris surexprimant la GPX1 sont plus résistantes que les souris sauvages aux dysfonctionnements cardiaques induits par la doxorubicine (**Xiong et al., 2006**).

La GPX3 est abondante dans le plasma et module probablement les aspects de la fonction vasculaire dépendant de l'oxydoréduction. L'excès des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dû à la diminution de l'activité de la GPX3 se traduit par des niveaux d'oxyde nitrique (NO) inadéquats, ce qui perturbe les mécanismes inhibiteurs des plaquettes et augmente la thrombose artérielle (**Bellinger et al., 2009 ; Nève, 1996**).

Quant aux symptômes de la déficience en Se, l'activité des GPXs diminue alors que la concentration en hydroperoxydes lipidiques augmente, puis l'accumulation de ces hydroperoxydes inhibe sélectivement l'enzyme prostacycline synthétase qui est responsable de la production de prostacycline vasodilatatrice par l'endothélium. La prostacycline est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et un vasodilatateur, par conséquent, le déclin de la prostacycline peut favoriser la formation de thromboxane avec un déséquilibre entre la prostacycline et le thromboxane avec une libération relativement croissante de thromboxane et une induction facile de l'agrégation plaquettaire (**Nève, 1996**).

Plusieurs études impliquent le système thioredoxine réductase/thioredoxine (Trxr/Trx) dans les processus de régulation du système cardiovasculaire. Les changements dans l'environnement redox intracellulaire modifient la signalisation inter et intracellulaire, y compris l'activation des voies hypertrophiques et apoptotiques dans les myocytes cardiaques. De plus, le système Trxr/Trx contribue à la régulation du remodelage myocardique par l'oxydation réversible des molécules de signalisation (**Bellinger et al., 2009**).

Des variantes génétiques à la fois dans les gènes des sélénoprotéines et dans les gènes des composants de la machinerie d'incorporation de la sélénocystéine peuvent avoir un impact sur le métabolisme des sélénoprotéines. Il est nécessaire de considérer l'impact des variantes génétiques dans les régions de gènes qui correspondent à la région 3' non traduite (3' UTR) car elle joue un rôle important dans l'incorporation du Se.

Plusieurs maladies génétiques ont été liées à des mutations qui affectent la synthèse et la fonction des sélénoprotéines.

Des mutations situées dans la région du gène qui correspond à la région SECIS de l'UTR 3' du gène de la sélénoprotéine N (SelN) provoquent une dystrophie musculaire congénitale (**Allamand *et al.*, 2006 ; Maiti *et al.*, 2009**) ; elles diminuent l'affinité de liaison de SBP-2 à la région SECIS et dans l'élément de redéfinition de la sélénocystéine (SRE) situé à côté du codon UGA. Ces mutations altèrent l'efficacité de l'incorporation de la Sec et entraînent de faibles niveaux d'ARNm et de protéine SelN (**Allamand *et al.*, 2006 ; Maiti *et al.*, 2009**).

Les mutations de la SBP-2 provoquent un trouble dans la fonction thyroïdienne, la mutation provoque une erreur qui conduit à une incorporation défectueuse de la Sec, qui est dirigée par le SECIS (**Schoenmakers *et al.*, 2010 ; Schomburg *et al.*, 2009**). Il est important, et ce n'est pas surprenant, que la supplémentation en Se n'entraîne pas d'amélioration clinique ni d'augmentation de l'activité des sélénoprotéines (**Schomburg *et al.*, 2009**).

Les approches mécanistes, la supplémentation humaine et les études d'association de gènes ont mis en évidence la fonctionnalité potentielle de plusieurs variantes de gènes de sélénoprotéines.

Des variants du gène SePP ont le potentiel d'affecter la livraison du Se aux divers organes, affectant ainsi sa biodisponibilité dans ces organes. Deux polymorphismes ont été identifiés dans l'étude SelGen, un variant G/A (rs7579) au sein de l'UTR 3' et un variant G/A (rs3877899) qui provoque un changement Ala234Thr, ont été trouvés pour affecter le métabolisme du Se *in vivo* (**Méplan *et al.*, 2007**). Les deux variants influencent le schéma des isoformes plasmatiques de la SePP et les niveaux de divers lymphocytes, érythrocytes et sélénoprotéines plasmatiques en réponse à une supplémentation en Se (**Méplan *et al.*, 2007 ; Méplan *et al.*, 2009**).

Plusieurs polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) ont été identifiés dans les gènes des GPX. Un SNP codant (rs1050450) (C > T) dans le gène GPX1 cause un changement d'acide aminé Pro198Leu qui réduit l'activité enzymatique (**Forsberg et al., 2000**). In vivo, l'association entre l'activité de GPX1 et la concentration du Se diffère entre les groupes de génotypes différents, ce qui suggère que ce SNP modifie la réponse de l'activité de GPX1 au Se (**Jablonska et al., 2009**). Ce polymorphisme contribue à la variance des biomarqueurs du Se ; le génotype CC est associé à des niveaux plus élevés du Se plasmatique (**Combs et al., 2011**) et des ARNm de la GPX1 (**Donadio et al., 2018**).

Dans le gène GPX4, un SNP (rs713041) entraîne une modification de la base C/T dans le 3' UTR de l'ARNm correspondant, proche de l'élément SECIS. Dans des tests de liaison à l'ARN, les variantes C étant les plus fortes pour promouvoir l'activité du gène et la liaison aux protéines à partir d'extraits de cellules cultivées avec une plus forte affinité (**Bermano et al., 2007 ; Méplan et al., 2008**). De plus, les résultats de l'étude SelGen, où des volontaires sains ont été génotypés de manière prospective pour le rs713041, ont révélé que les individus présentaient des réponses différentes des GPX4 des lymphocytes, GPX1 et de la protéine GPX3 plasmatique en réponse à une supplémentation en Se selon les génotypes pour le rs713041 (**Méplan et al., 2008**).

Des variants liés sont trouvées dans la région du promoteur du gène GPX3 et des expériences sur le gène ont montré que ces variants affectent l'activité du promoteur (**Voetsch et al., 2006**).

Une association des variants des gènes des sélénoprotéines avec le risque des maladies a été approuvée par des études d'association, en particulier celles qui incluent l'analyse des interactions SNP-SNP ou SNP-Statut sélénié.

Il a été démontré que le génotype des SNP dans le SePP (rs7579 et rs3877899) modifie le risque du cancer de la prostate et du cancer colorectal (**Steinbrecher et al., 2010 ; Cooper et al., 2008 ; Meplan et al., 2010**). Le risque du cancer de la prostate peut être modulé par la combinaison d'un faible statut en Se et d'une interaction génétique entre rs4880 dans la Superoxyde dismutase 2 (SOD2) et rs3877899 dans la SePP (**Cooper et al., 2008**).

Deux études dans deux populations d'ethnies différentes (Caucasiens et Coréens) ont confirmé l'association du variant T de rs34713741 dans le gène SELS au risque du cancer colorectal (**Meplan *et al.*, 2010 ; Sutherland *et al.*, 2010**). Un deuxième SNP en position -105 dans le promoteur du SELS, aurait une influence sur le risque du cancer gastrique dans une population japonaise (**Shibata *et al.*, 2009**).

Il a été suggéré que le fait d'être porteur d'au moins un allèle codant pour le variant Leu du variant Pro198Leu dans GPX1 augmente la susceptibilité au cancer du poumon et du sein (**Cox *et al.*, 2004**). En outre, il a été signalé que la relation entre le risque du cancer de la prostate et le Se sérique était modifiée par le variant Pro198Leu dans GPX1 (**Steinbrecher *et al.*, 2010**).

De plus, le rs1050450 était associé au syndrome métabolique et à l'obésité (**Kuzuya *et al.*, 2008 ; Cominetti *et al.*, 2011**). Dans des études relativement petites, les porteurs de l'allèle T avaient un risque significativement plus élevé de développer la maladie de Kashin-Beck (KBD) dans une population chinoise déficiente en Se (**Xiong *et al.*, 2010**). Il a également été révélé que cet allèle T était associé au risque de MCV chez les patients diabétiques et à l'augmentation de l'épaisseur intima-média (**Hamanishi *et al.*, 2004**).

Les modifications épigénétiques sont des déterminants importants dans le contrôle de l'expression des gènes et peuvent être influencées par les facteurs environnementaux en présentant une plasticité phénotypique de nos processus physiologiques et pathologiques (**Bollati et Baccarelli, 2010**). L'environnement alimentaire jouerait un rôle prépondérant dans le processus épigénétique, au point que certains proposent de parler de nutri-épigénétique (**Fournier et Poulain, 2018**).

Il est difficile de prévoir le statut nutritionnel d'une personne en se basant sur le contenu de son assiette. La nature des aliments consommés renvoie à ce qui constitue l'identité d'un individu, c'est-à-dire l'interaction entre son patrimoine biologique (âge, sexe, génétique... etc), son patrimoine culturel, et son contexte économique et social.

L'estimation de l'apport alimentaire en Se n'est pas fiable et sa biodisponibilité doit être prise en compte. Il est prioritaire de connaître la biodisponibilité de l'élément ou la quantité absorbée et utilisée par l'organisme, car généralement seule une fraction est absorbée et transformée sous une forme biologiquement disponible.

L'estimation doit également tenir compte des variations de la situation géographique, de la concentration en Se et de sa disponibilité dans le sol et dans les aliments d'origine végétale et animale, ainsi que du degré d'importation de produits alimentaires en provenance de régions où la concentration en Se est plus ou moins élevée.

En outre, le manque de données pour certains aliments peut introduire des erreurs dans l'estimation de l'apport alimentaire.

En Algérie peu de travaux se sont intéressés à l'étude de cet élément, par conséquent les données sont insuffisantes pour établir des valeurs de référence qui sont propres à notre population, voire à évaluer le statut sélénié avec précision.

Pour cela, dans notre travail de recherche nous visons à :

- Situer la population algérienne par rapport aux recommandations internationales concernant le statut en Se.
- Etudier l'impact du statut sélénié sur le développement des maladies cardiovasculaires chez la population de l'ouest algérien.

Afin d'atteindre ces objectifs, nous nous sommes proposés de :

- Etablir le profil alimentaire d'une population de l'extrême ouest algérien et estimer leur apport alimentaire journalier en Se.
- Analyser le statut en Se de la population d'étude en utilisant différents biomarqueurs.
- Déterminer le statut sélénié d'une population de cardiopathes et caractériser l'impact de ce statut sur le développement de leurs maladies par une étude transversale observationnelle (cas/témoins).

# *Matériel et méthodes*

## **1. Population d'étude**

La population d'étude concernait les résidents de la wilaya de Tlemcen, située à l'extrémité nord-ouest de l'Algérie. L'échantillon comprenait trois groupes : une population générale, des témoins en bonne santé et un groupe de patients atteints de maladies cardiovasculaires.

L'échantillonnage a eu lieu durant la période allant de janvier 2018 à mars 2019.

Le consentement de tous les participants a été obtenu après les avoir informés des objectifs de l'étude.

Le groupe des cas est représenté par des patients atteints de maladies cardiovasculaires, résidants dans la wilaya de Tlemcen et recrutés au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen et de centres de santé.

Le recrutement des témoins sains et des volontaires pour l'étude de la population générale s'est fait au niveau du laboratoire central du CHU de Tlemcen.

Le statut d'individu sain était évalué par un examen physique pratiqué par le médecin généraliste.

### **1.1. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient :

- Pour la population générale :
  - Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans et résidant dans la localité d'étude.
- Pour la population témoins :
  - Toute personne adulte ne souffrant d'aucune maladie.
- Pour la population des cas :
  - A était inclus dans le groupe des cas tout sujet atteint de maladie cardiovasculaire principalement, diagnostiqué par son médecin traitant.

## **1.2. Critères d'exclusion**

Etaient exclus de l'étude :

- Les sujets prenant des suppléments.
- Les sujets non consentants.

## **2. Recueil des données**

Le dossier médical a servi de support aux informations recueillies, concernant l'histoire de la maladie, le diagnostic. Ces informations ont été complétées par le questionnaire individuel basé sur différents items : âge, sexe, niveau de revenus données anthropométriques (voir annexe 2).

## **3. Marqueur alimentaire du statut en Se**

Une enquête alimentaire a été menée chez tous les participants. Le principal but était d'identifier les apports alimentaires journaliers en Se à partir des consommations déclarées et en déduire leur situation nutritionnelle.

Deux groupes d'enquêtes alimentaires sont distingués en fonction du mode de recueil (**Gruson et Romon, 2007**) :

- **Les méthodes d'enregistrement (méthode prospective)** : les sujets notent la quantité de l'ensemble des aliments ingérés au fur et à mesure de la consommation, pendant une période donnée.
- **Les méthodes de rappel (méthode rétrospective)** : qui font appel à la mémoire, on distingue :
  - **Le rappel des 24 heures** : il est réalisé au cours d'un entretien pendant lequel on demande au sujet de se remémorer et de décrire tous les aliments et boissons consommés pendant les 24 heures précédentes.
  - **Le questionnaire de fréquence de consommation** : le questionnaire de fréquence est utilisé pour évaluer la consommation habituelle de certains aliments. Il est constitué d'une liste d'aliments auxquels sont associées des catégories de fréquence de consommation (en nombre de fois par jours, par semaine, par mois, ...etc.). Il est demandé au répondant de cocher, pour chaque aliment de la liste, la fréquence qui s'approche le plus de sa consommation habituelle.

- **L’histoire alimentaire** : l’histoire alimentaire cherche à évaluer les habitudes alimentaires typiques du sujet. Pendant l’entretien, l’enquêteur interroge dans le détail le répondant sur la répartition habituelle de son alimentation afin d’apprécier son profil alimentaire.

### **3.1. Recueil des données alimentaires**

Le questionnaire alimentaire utilisé était le rappel des 24 heures (voir annexe 3). Le sujet a été interrogé sur tous les aliments consommés pendant la journée précédant l’enquête, y compris les méthodes de préparation des aliments, les lieux de prise alimentaire, les quantités consommées, les modes de préparation...

Des images en couleur d’échantillons d’aliments avec le poids indiqué ont été fournies pour aider les participants à faire leurs choix le plus précisément possible (<http://www.uprt.fr/mesimages/fichiers-uprt/hop-alimentation/hop-photos-quantit%C3%A9s.pdf>, Avril 2020). Les quantités des aliments ont été traduites en grammes, estimées à l’aide d’unités ménagères (cuillère, bol, verre, assiette) dont l’équivalence en poids est établie préalablement.

Les quantités ont été converties en apports de Se à l’aide du fichier Ciqua (2017) (Centre Informatique de la Qualité des Aliments). Une table de composition nutritionnelle française, mise en ligne en accès libre par l’ANSES (L’Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail) comme source d’information de référence utile et gratuite disponible en ligne : <https://ciqua.anses.fr/#>, Avril 2020).

### **3.2. Les différents groupes d’aliments consommés**

Afin d’estimer la contribution de différentes sources alimentaires à la consommation quotidienne de Se, les aliments ont été divisés en catégories : poissons et fruits de mer, légumineuses (lentilles, haricots, pois et pois chiches), œufs, viande, lait et produits laitiers, pain, fruits, céréales (comprend les pâtes, le riz, le pain, le couscous et tous les plats à base de farine ou de semoule), légumes (y compris les légumes crus et cuits) et pomme de terre. Bien que la pomme de terre et le pain aient été inclus respectivement dans les groupes des légumes et céréales, ils ont été considérés comme des groupes alimentaires distincts en raison de leur consommation élevée.

#### **4. Prélèvements sanguins**

Le dosage sanguin du Se total et les biomarqueurs de statut du Se circulants dans le plasma, sont largement utilisés dans les études épidémiologiques.

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction veineuse dans des tubes héparinés de 4 ml, le plasma et les érythrocytes ont été séparés par centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 minutes, puis des aliquotes ont été congelées à -80 °C, jusqu'à ce que les analyses soient effectuées.

#### **5. Evaluation des marqueurs circulants du statut sélénié**

Au niveau plasmatique, le Se se trouve sous forme d'acide aminé, la Sec associée aux sélénoprotéines, particulièrement la sélénoprotéine P et la glutathion peroxydases 3, tout comme il peut se trouver associé de façon non spécifique aux protéines plasmatiques.

##### **5.1. Dosage du Se total par la fluorescence des rayons X par réflexion totale**

En raison de son interférence avec les éléments traces et sa présence dans les matrices à l'état de traces et ultra-traces, le dosage du Se nécessite des techniques de pointe ayant des limites de détection très basses.

La concentration totale du Se dans le plasma a été déterminée par analyse de fluorescence des rayons X par réflexion totale (TXRF) qui est une technique de pointe (**Hoeflich *et al.*, 2010**).

Afin de doser le Se total au niveau plasmatique, une préparation de l'échantillon était nécessaire ; 100 µL de plasma ont été dilués dans 895 µL d'eau et complétés par 5 µL d'un standard de gallium (10 mg/l).

Des échantillons de 10 µL ont été placés sur des porte-échantillons en verre de quartz, séchés et mesurés à l'aide d'un spectromètre de fluorescence X à réflexion totale de table (S2 Picofox, Bruker nano GmbH, Berlin, Allemagne) pendant 2000 s pour chacun.

La précision de la méthode a été testée en utilisant un étalon de sérum seronorm (Sero AS, Billingstad, Norvège) et s'est avérée linéaire à des dilutions de 1:3, 1:10 ou 1:20 du sérum étalon ; une solution étalon de sélénite de sodium a également été testée, et la linéarité du signal a été vérifiée par analyse de fluorescence X en réflexion totale.

Le coefficient de variation inter-essai a été déterminé comme étant inférieur à 10 % dans la gamme de concentration de 50-150 mg Se/l de plasma.

### **5.2. Dosage de la SePP**

La SePP a été quantifiée par un test ELISA commercial spécifique à la SePP validé (selenOtest<sup>TM</sup>, selenOmed GmbH, Berlin, Allemagne) comme décrit précédemment par Hybsier et al (**Hybsier et al., 2017**).

L'anticorps spécifique de SePP (mAb2, développé et purifié par In Vivo, Henningsdorf) a été couplé à des billes d'agarose et utilisé pour la purification par immuno-affinité de la SePP à partir d'un ensemble d'échantillons humains. À cette fin, une combinaison sandwich de 96 puits composée d'une plaque filtrante et d'une plaque de polypropylène a été remplie d'un lit de colonne de 25 µl équivalent à 25 µg d'anticorps par puits. Chaque étape de purification a été réalisée pendant 10 min sur un agitateur orbital à 650 rpm, suivie d'une centrifugation à 22 °C et 1 000×g pendant 1 min.

Un volume de 100 µL de plasma de chaque échantillon et un sérum de contrôle ont été déposés en incubés pendant une nuit à 4 °C. Trois étapes de lavage à 200 µL de PBS, pH 7,4, ont été réalisées. La SePP liée a été éluée par 2×25 µL d'acide citrique (50 mM, pH 2,0). L'éluat combiné par échantillon (50 µL) a été neutralisé par 5 µL de Tris (1 M, pH 9,0) et analysé par SePP-ELISA.

La précision des déterminations individuelles du même échantillon a été mesurée à trois niveaux. La répétabilité au sein d'une plaque (précision intra-essai), la reproductibilité (précision inter-essai) et la précision intermédiaire (variation entre deux laboratoires) ont été déterminées avec trois opérateurs (2 plaques par opérateur) sur trois jours dans deux laboratoires différents. Six échantillons de plasma ont été analysés six fois par plaque.

### **5.3. Dosage des glutathion peroxydases**

L'activité GPX a été étudiée par la méthode décrite par Flohé et Günzler (**Flohé et Günzler, 1984**). La quantité de glutathion oxydée par l'hydroperoxyde de tert-butyle (t-Bu-OOH) a été mesurée en suivant la diminution de l'absorption du NADPH à 340 nm (température = 25°C ; pH = 7) sur un spectrophotomètre à double faisceau SPECORD® 210 plus (Analytik Jena Germany). Le t-Bu-OOH a été utilisé

parce qu'il est spécifique aux GPX sélénodépendantes, contrairement à l'hydroperoxyde de cumène, qui mesure également l'activité de la GPX non sélénoïde.

### **5.3.1. Dosage de l'activité de la GPX1**

On a préparé un hémolysât au 1/2 dans le Drabkin du lysat de globules rouges, puis dans une microcuve a été mis dans l'ordre :

- 900 µL tampon Tris
- 25 µL hémolysât ou tampon tris pour le contrôle
- 20 µL Glutathion
- 20 µL Glutathion réductase
- 20 µL NADPH<sub>2</sub>

On a agité par retournement et on a attendu une minute avant d'ajouter 20 µL de tBOOH.

Après agitation par retournement, l'évolution de la densité optique a été suivie.

### **5.3.2. Dosage de l'hémoglobine**

Dans une cuve on a mélangé 1mL de Drabkin dilué avec 20 µL du lysat au 1/10.

On a attendu 20 mn après agitation par retournement, et on a noté l'absorbance de la solution à 546 nm.

### **5.3.3. Dosage de l'activité de la GPX3**

Dans une micro-cuve, été mis dans l'ordre :

- 900 µL tampon Tris
- 50 µL plasma ou tampon tris
- 20 µL Glutathion
- 20 µL Glutathion réductase
- 20 µL NADPH<sub>2</sub>

Puis on a agité par retournement et on a attendu une minute avant d'ajouter 20 µL de tBOOH. Après agitation par retournement, on a suivi la décroissance de la densité optique

Les résultats sont exprimés en U/g d'hémoglobine pour la GPX1 ou en U/L pour la GPX3 ; une unité étant définie comme une micromole de NADPH oxydée par minute.

## **6. Dosage des paramètres biochimiques**

Après centrifugation du sang à 4000 rpm pendant 10 min, le plasma est récupéré et utilisé pour le dosage des paramètres biochimiques.

### **6.1. Dosage de la glycémie**

L'oxydation du glucose en gluconate et peroxyde d'hydrogène par une oxydase. En présence de peroxydase et de phénol, le peroxyde d'hydrogène oxyde un chromogène (le 4-aminoantipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine.

### **6.2. Dosage de l'urée**

Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur (dicarboxylindophénol).

### **6.3. Dosage de la créatinine**

La créatinine forme en milieu un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine.

### **6.4. Dosage du cholestérol total**

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par l'enzyme cholestérol estérase en cholestérol libre, et des acides gras libres. Le cholestérol libre est ensuite oxydé par un Cholestérol oxydase en cholesténone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, est oxydé en composé coloré.

### **6.5. Dosage des triglycérides**

Sous l'action des lipases, les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libre. Le glycérol est transformé en glycérol-3-phosphate et adénosine diphosphate par glycérol kinase et ATP. Le glycérol-3-phosphate est ensuite converti par glycérol phosphate déshydrogénase en Dihydroxy-acétone et peroxyde d'hydrogène.

L'indicateur est la quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-amino-antipyrine et de 4-chlorophenol sous l'action catalytique de la peroxydase.

#### **6.6. Dosage de l'aspartate aminotransférase**

L'aspartate aminotransférase (AST), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique catalyse le transfert réversible d'un groupe animique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH.

La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre est proportionnelle à la concentration catalytique d'AST dans l'échantillon.

#### **6.7. Dosage de l'alanine aminotransférase**

L'alanine amino transférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique catalyse le transfert réversible d'un groupe animique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase et NADH.

La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon.

### **7. Analyses statistiques**

Toutes les analyses (test du chi carré, test t à deux échantillons, Mann-Whitney U, ANOVA, Kruskal-Wallis, corrélation de Spearman, corrélation de Pearson, régression linéaire, régression logistique binaire) ont été effectuées à l'aide d'IBM SPSS Statistics version 23.

Les résultats ont été exprimés en moyenne et écartype pour les variables quantitatives et en pourcentages pour les variables catégorielles.

La normalité a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Quand la valeur de P est supérieure à 0,05, la distribution est Gaussienne, auquel cas les résultats sont exprimés par la moyenne  $\pm$  l'écart type, et les tests choisis sont paramétriques. Autrement la tendance centrale est représentée par la médiane et la

dispersion par les quartiles et l'analyse statistique repose sur des tests non paramétriques.

Le seuil de significativité a été fixé à  $P < 0,05$ .

## *Résultats et discussion*

## 1. Prédiction du statut sélénié de la population générale, par l'apport alimentaire par rapport aux biomarqueurs circulants

### 1.1. Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1. Trois cent dix-sept (317) sujets ont été recrutés. L'âge moyen était de  $54,8 \pm 14,7$  ans. Les participants étaient majoritairement des femmes (77,3 % vs 22,7 % d'hommes). La population était en surpoids avec un IMC moyen de  $28,3 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>. Les proportions de participants hypertendus, fumeurs et mariés étaient de 42,7 %, 24,9 % et 73,2 % respectivement. La proportion de participants ayant un salaire inférieur à 18k DZD c'est-à-dire au Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti (SMIG) représentait 22 %.

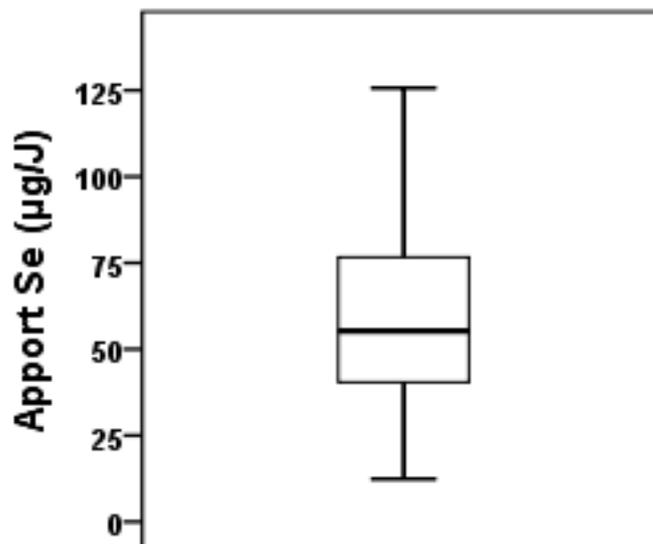
**Tableau 1.** Caractéristiques générales de la population d'étude

Caractéristiques	Valeurs	P
<b>Age (ans)</b>		
19-34	9,1%	< 0,001
35-49	28,7 %	
50-64	32,8 %	
≥ 65	29,3 %	
<b>Moyenne ± ET</b>	<b>54,8 ± 14,7</b>	
<b>Sexe (%)</b>		
Hommes	22,7	< 0,001
Femmes	77,3	
<b>Niveau d'instruction (%)</b>		
< Secondaire	69,4	< 0,001
Secondaire	13,2	
> Secondaire	17,4	
<b>IMC (%)</b>		
Maigre: IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup>	0,6	< 0,001
Normal: IMC 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	25,0	
Surpoids: IMC 25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	41,1	
Obèse : IMC ≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup>	33,2	
<b>Moyenne ± ET (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,3 ± 5,1</b>	
<b>Hypertension (%)</b>	42,7	< 0,001
<b>Tabagisme (%)</b>	24,9	< 0,001
<b>Situation familiale (%)</b>		
Marié	73,2	< 0,001
Célibataire	26,8	
<b>Revenu familial (%)</b>		
< 18 (k DZD)	22,0	< 0,001
≥18 (k DZD)	78,0	

*IMC : Indice de Masse Corporelle ; ET : Ecart-type ; DZD : dinar algérien*

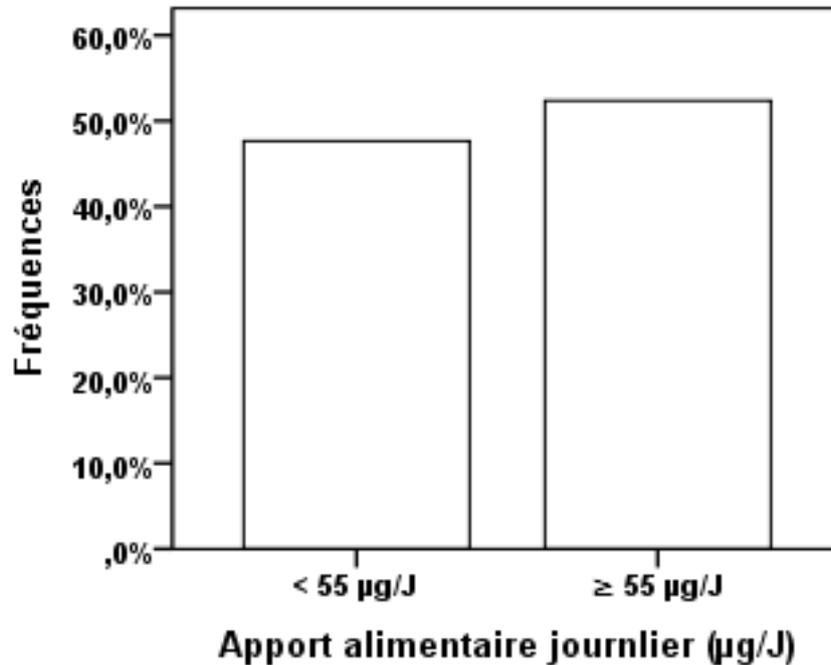
## 1.2. Apport alimentaire en sélénium

La figure 1 représente la distribution (médiane, quartiles et valeurs extrêmes) de l'apport global en Se alimentaire dans la population étudiée, la consommation médiane était de 56,3 µg/J (Q1: 41,6 ; Q3: 80,8). La moyenne générale de l'apport journalier en Se était de  $63,4 \pm 32,1$  µg/J.



**Figure 1.** Boîte à moustache représentant l'apport alimentaire journalier en Se de la population générale

La figure ci-dessous présente les apports moyens de Se chez les participants présentant des apports inférieurs aux recommandations (47,6 %) et ceux avec des apports recommandés (52,4 %). Les moyennes étaient de  $38,8 \pm 10,7$  µg/J et  $85,8 \pm 28,4$  µg/J respectivement. Les apports alimentaires recommandés sont de 55 µg/J. La comparaison des proportions des deux groupes a révélé qu'il n'y a pas de différence significative.



**Figure 2.** Prévalence de la déficience de l'apport alimentaire en sélénium chez la population d'étude

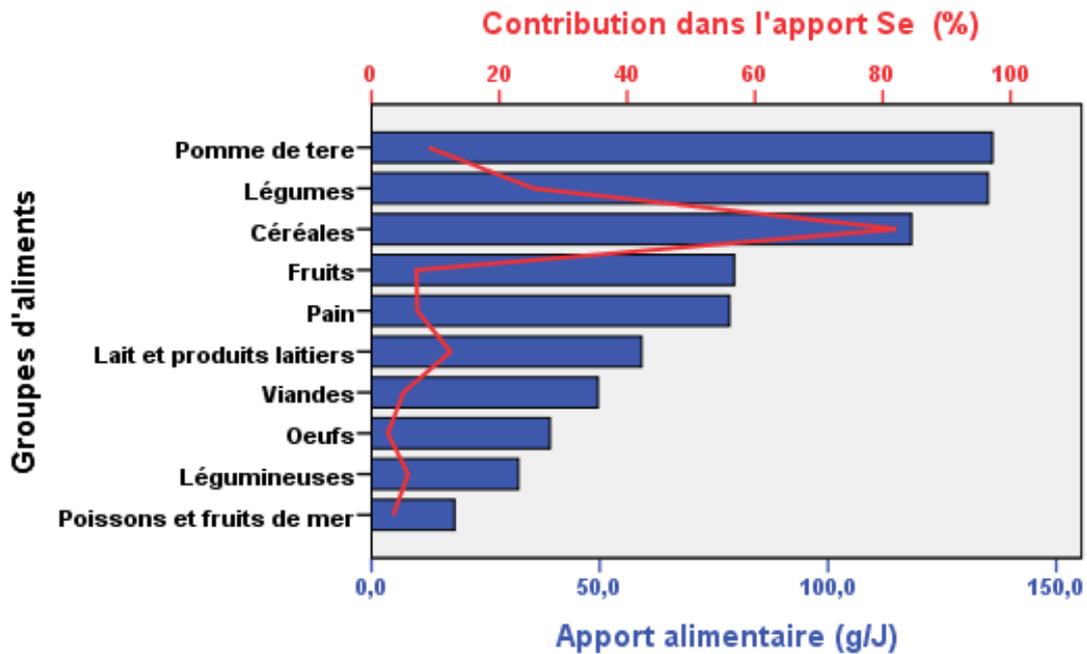
Le tableau 2 illustre l'apport moyen du Se de la population totale selon les strates de différents facteurs anthropométriques et sociodémographiques. Nous n'avons pas trouvé une différence significative entre les moyennes de tous les facteurs à l'exception de l'hypertension et le sexe où les moyennes étaient significativement élevées chez les normotendus et les hommes par rapport aux hypertendus et aux femmes respectivement.

**Tableau 2.** Distribution de l'apport journalier en Se en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude

	Apport en Se ( $\mu\text{g}/\text{J}$ )	P
<b>Age (ans)</b>		
19-34	72,8 $\pm$ 47,2 <sup>a</sup> 64,0 (40,0 ; 96,4) <sup>b</sup>	0,500
35-49	65,9 $\pm$ 31,3 <sup>a</sup> 57,1 (42,5 ; 88,1) <sup>b</sup>	
50-64	60,3 $\pm$ 25,9 <sup>a</sup> 58,2 (40,6 ; 76,2) <sup>b</sup>	
$\geq$ 65	61,7 $\pm$ 33,2 <sup>a</sup> 54,5 (39,0 ; 75,0) <sup>b</sup>	
<b>Sexe</b>		
Hommes	82,5 $\pm$ 41,0 <sup>a</sup> 76,6 (51,9 ; 104,0) <sup>b</sup>	0,000
Femmes	57,9 $\pm$ 26,7 <sup>a</sup> 52,34 (39,1 ; 73,4) <sup>b</sup>	
<b>Niveau d'instruction</b>		
< Secondaire	62,2 $\pm$ 31,0 <sup>a</sup> 56,0 (39,1 ; 79,9) <sup>b</sup>	0,210
Secondaire	60,1 $\pm$ 26,6 <sup>a</sup> 51,8 (45,5 ; 73,3) <sup>b</sup>	
> Secondaire	70,9 $\pm$ 39,0 <sup>a</sup> 61,6 (47,4 ; 91,7) <sup>b</sup>	
<b>IMC</b>		
Maigre	73,0 $\pm$ 34,7 <sup>a</sup> 73,0 (48,5 ; 97,5) <sup>b</sup>	0,227
Normal	68,6 $\pm$ 35,1 <sup>a</sup> 59,2 (45,3 ; 86,0) <sup>b</sup>	
Surpoids	63,8 $\pm$ 32,8 <sup>a</sup> 57,1 (41,0 ; 81,0) <sup>b</sup>	
Obésité	59,3 $\pm$ 28,3 <sup>a</sup> 52,6 (40,3 ; 74,7) <sup>b</sup>	
<b>Hypertension</b>		
Non	66,7 $\pm$ 35,0 <sup>a</sup> 60,1 (43,4 ; 84,9) <sup>b</sup>	0,044
Oui	58,6 $\pm$ 26,9 <sup>a</sup> 52,8 (39,2 ; 73,7) <sup>b</sup>	
<b>Tabagisme</b>		
Non	62,2 $\pm$ 30,3 <sup>a</sup> 56,0 (40,2 ; 80,0) <sup>b</sup>	0,357
Oui	67,1 $\pm$ 36,8 <sup>a</sup> 59,9 (44,0 ; 85,4) <sup>b</sup>	
<b>Situation familiale</b>		
Marié	61,9 $\pm$ 28,1 <sup>a</sup> 55,5 (41,7 ; 77,0) <sup>b</sup>	0,559
Célibataire	67,6 $\pm$ 40,8 <sup>a</sup> 62,0 (37,6 ; 85,3) <sup>b</sup>	
<b>Revenu familial</b>		
< 18 (k DZD)	83,3 $\pm$ 35,9 <sup>a</sup> 82,8 (50,3 ; 119,4) <sup>b</sup>	0,390
$\geq$ 18 (k DZD)	69,9 $\pm$ 31,8 <sup>a</sup> 65,2 (44,7 ; 92,5) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Moyenne  $\pm$  Ecart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile) ; DZD : dinar algérien

La figure 3 montre les principaux groupes d'aliments et leurs contributions en pourcentage dans l'apport alimentaire en Se. Les céréales étaient la principale source de Se (82,1 %), les légumes venaient en deuxième position (25,3 %), le lait et les produits laitiers en troisième position (12,4 %) et les pommes de terre en quatrième position (8,9 %).



**Figure 3.** Distribution de la consommation (g/J) des groupes d'aliments et leur contribution en pourcentage (%) à l'apport en Se.

### 1.3. Taux du sélénium plasmatique

La concentration moyenne du Se plasmatique était de  $91,9 \pm 18,3 \mu\text{g/L}$  (orange), et la concentration médiane était de  $90,5 \mu\text{g/L}$  (Q1: 81,2 ; Q3: 102,7). Les concentrations optimales requises pour la saturation de l'activité enzymatique des glutathion peroxydases ( $> 90 \mu\text{g/L}$ ) (Thomson, 2004) (bleu) et de la SePP ( $< 100 \mu\text{g/L}$ ) (vert) (Rasmussen *et al.*, 2009) ainsi que la zone de carence sont illustrées dans la figure 4.

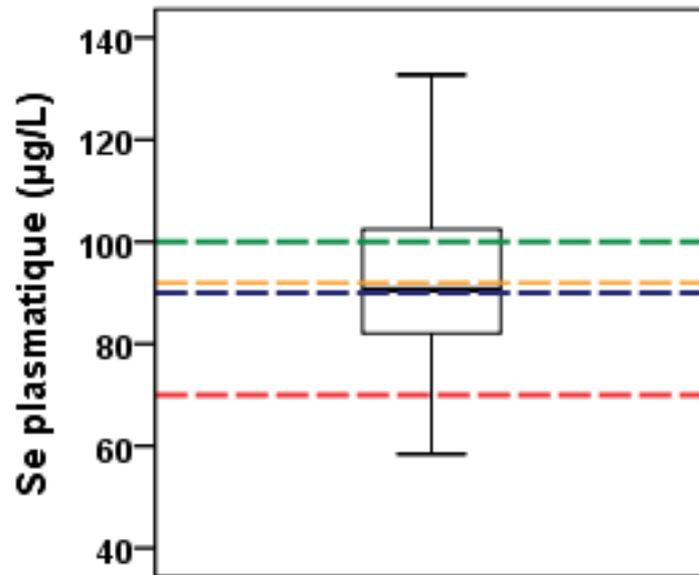


Figure 4. Teneurs plasmatiques en sélénium avec les valeurs seuils

Les fréquences des différentes classes sont données dans la figure 5. L'amplitude (l'intervalle) de chaque classe est de 8. Elle est calculée de la manière suivante :

$$a = X_{\max} \text{ et } X_{\min} / N$$

Avec :

$X_{\max}$  et  $X_{\min}$  : la plus grande et la plus petite valeur de la variable dans la série.  
 $N$  : Nombre de classes ( $N = \sqrt{n}$  ;  $n$  : la taille d'échantillon).

Seulement 7,5 % avaient des concentrations séléniées inférieures à 70 µg/L. Le reste de la population (92,5 %) était considéré comme non déficients.

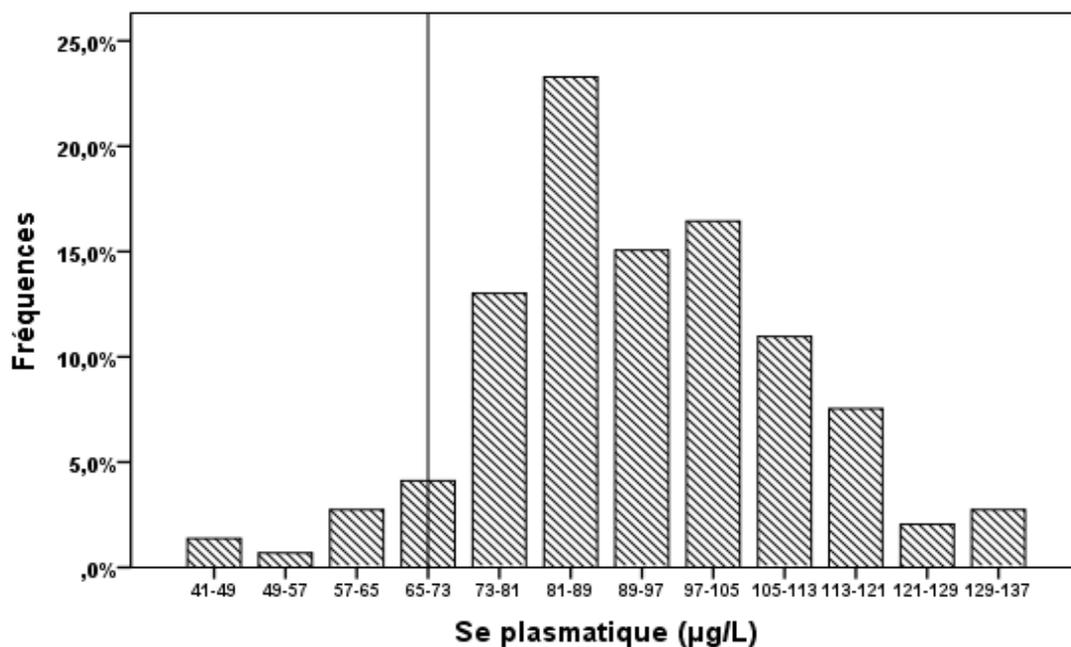


Figure 5. Distribution de fréquences du Sélénium plasmatique dans la population générale

Dans le tableau 3, est représentée la distribution des concentrations du Se au niveau plasmatique selon différents facteurs décrivant la population étudiée. Les différences entre les strates au sein de chaque groupe n'étaient pas significatives.

**Tableau 3.** Distribution des concentrations du Se plasmatique en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude

	Se plasmatique (µg/L)	P
<b>Age (ans)</b>		
19-34	89,4 ± 17,5 <sup>a</sup> 87,6 (79,6 ; 102,1) <sup>b</sup>	0,291
35-49	94,0 ± 19,4 <sup>a</sup> 95,3 (81,8 ; 107,8) <sup>b</sup>	
50-64	88,1 ± 19,0 <sup>a</sup> 86,8 (79,1 ; 95,3) <sup>b</sup>	
≥ 65	95,2 ± 14,8 <sup>a</sup> 94,1 (84,6 ; 107,1) <sup>b</sup>	
<b>Sexe</b>		
Hommes	90,9 ± 15,0 <sup>a</sup> 88,8 (79,4 ; 105,2) <sup>b</sup>	0,748
Femmes	92,1 ± 18,9 <sup>a</sup> 90,6 (81,2 ; 102,7) <sup>b</sup>	
<b>Niveau d'instruction</b>		
< Secondaire	92,8 ± 18,5 <sup>a</sup> 90,1 (82,1 ; 105,1) <sup>b</sup>	0,496
Secondaire	88,3 ± 22,9 <sup>a</sup> 89,0 (80,0 ; 103,1) <sup>b</sup>	
> Secondaire	92,7 ± 14,3 <sup>a</sup> 91,5 (80,6 ; 101,6) <sup>b</sup>	
<b>IMC</b>		
Maigre	83,9 ± 4,9 <sup>a</sup> 83,9 (82,1 ; 85,6) <sup>b</sup>	0,095
Normal	86,4 ± 17,0 <sup>a</sup> 85,9 (78,4 ; 98,9) <sup>b</sup>	
Surpoids	92,3 ± 20,5 <sup>a</sup> 90,5 (81,2 ; 103,7) <sup>b</sup>	
Obésité	96,2 ± 15,4 <sup>a</sup> 95,2 (85,5 ; 106,0) <sup>b</sup>	
<b>Hypertension</b>		
Non	91,5 ± 19,0 <sup>a</sup> 90,0 (81,0 ; 102,7) <sup>b</sup>	0,681
Oui	92,9 ± 16,1 <sup>a</sup> 91,8 (83,8 ; 104,5) <sup>b</sup>	
<b>Tabagisme</b>		
Non	90,9 ± 18,6 <sup>a</sup> 90,6 (80,6 ; 102,1) <sup>b</sup>	0,225
Oui	94,9 ± 17,1 <sup>a</sup> 90,4 (85,5 ; 104,6) <sup>b</sup>	
<b>Situation familiale</b>		
Marié	92,9 ± 18,2 <sup>a</sup> 91,8 (82,6 ; 103,8) <sup>b</sup>	0,066
Célibataire	84,3 ± 17,6 <sup>a</sup> 82,3 (76,2 ; 91,9) <sup>b</sup>	
<b>Revenu familial</b>		
< 18 (k DZD)	76,5 ± 17,2 <sup>a</sup> 77,5 (62,5 ; 85,8) <sup>b</sup>	0,066
≥ 18 (k DZD)	91,3 ± 17,0 <sup>a</sup> 91,8 (80,4 ; 100,6) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Moyenne ± Ecart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile) ; DZD : dinar algérien

**1.3.1. Comparaison de la population étudiée en fonction du déficit en sélénium**

Le seuil de carence en Se est généralement considéré à une concentration sérique ou plasmatique de Se inférieure à 70 µg /L (Combs, 2015).

Lorsque les sujets ont été divisés en deux groupes en fonction des concentrations plasmatiques de Se : [Se]<70 µg/L et [Se]≥70 µg/L, aucune différence significative n'a été trouvée dans tous les paramètres étudiés (Tableau 4).

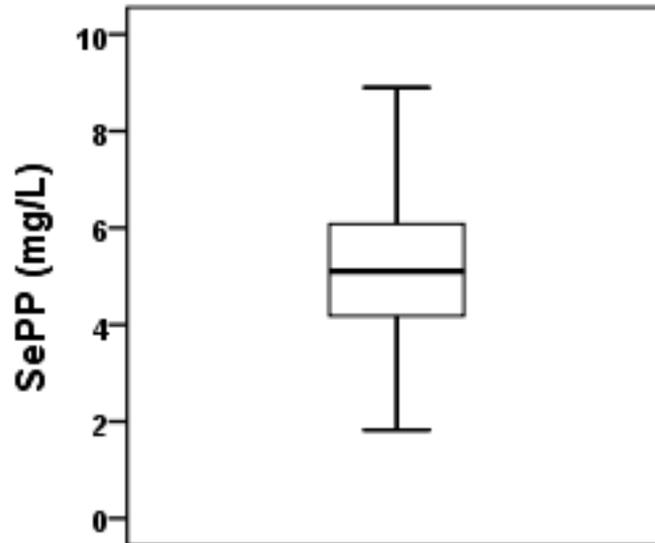
**Tableau 4.** Comparaison des sujets catégorisés comme étant déficients ou non déficients en Se.

	[Se]<70 µg/L	[Se]≥70 µg/L	P
<b>Age (ans)</b>			
Moyenne ± ET	47,0 ± 12,9	48,8 ± 14,8	0,702
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne ± ET	25,8 ± 4,1	27,9 ± 5,1	0,181
Médiane (Q1 ; Q3)	25,4 (22,0 ; 29,3)	27,3 (24,7 ; 31,2)	
<b>Niveau d'instruction</b>			
< Secondaire	54,5 %	50,0 %	0,180
Secondaire	36,4 %	18,4 %	
> Secondaire	9,1 %	31,6 %	
<b>Sexe</b>			
Hommes	18,2 %	16,2 %	0,863
Femmes	81,1 %	83,8 %	
<b>Hypertension (%)</b>			
Non	63,6 %	75,7 %	0,374
Oui	36,4 %	24,3 %	
<b>Tabagisme</b>			
Non	18,2 %	69,9 %	0,401
Oui	81,8 %	30,1 %	
<b>Situation familiale</b>			
Marié	81,8 %	88,2 %	0,532
Célibataire	18,2 %	11,8 %	
<b>Revenu familial (k DZD)</b>			
Moyenne ± ET	47,6 ± 34,7	52,1 ± 40,2	0,736
Médiane (Q1 ; Q3)	28,0 (12,8 ; 37,0)	55,0 (35,0 ; 78,5)	

ET : Ecart-type ; Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; DZD : dinar algérien

#### 1.4. Taux de sélénoprotéine P

Les niveaux des concentrations de la SePP sont donnés dans la figure 6. La médiane était de 5,1 mg/L (Q1: 4,2 ; Q3: 6,2) alors que la moyenne était de  $5,5 \pm 2,0$  mg/L.



**Figure 6.** Taux de la SePP dans la population générale

En analysant les taux de la SePP dans différents sous-groupes de la population, nous avons remarqué que la concentration de la SePP tendait à augmenter significativement avec l'âge. Le groupe des hypertendus présentait des concentrations supérieures à celles des sujets sains et la différence était hautement significative (Tableau 5).

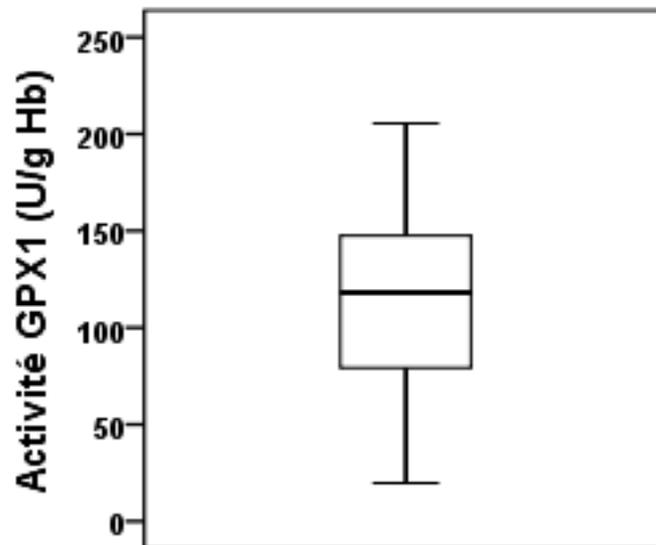
**Tableau 5.** Distribution des concentrations de la SePP en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude

	<b>SePP (mg/L)</b>	<b>P</b>
<b>Age (ans)</b>		
19-34	4,7 ± 2,2 <sup>a</sup> 4,8 (3,7 ; 5,1) <sup>b</sup>	0,013
35-49	5,5 ± 2,3 <sup>a</sup> 5,0 (4,2 ; 6,3) <sup>b</sup>	
50-64	5,3 ± 1,6 <sup>a</sup> 5,4 (4,1 ; 6,2) <sup>b</sup>	
≥ 65	6,3 ± 2,3 <sup>a</sup> 5,8 (5,0 ; 7,5) <sup>b</sup>	
<b>Sexe</b>		
Hommes	5,4 ± 1,9 <sup>a</sup> 5,2 (4,7 ; 6,1) <sup>b</sup>	0,880
Femmes	5,5 ± 2,1 <sup>a</sup> 5,1 (4,2 ; 6,2) <sup>b</sup>	
<b>Niveau d'instruction</b>		
< Secondaire	5,6 ± 2,2 <sup>a</sup> 5,4 (4,3 ; 6,7) <sup>b</sup>	0,187
Secondaire	5,3 ± 2,0 <sup>a</sup> 4,8 (3,5 ; 6,8) <sup>b</sup>	
> Secondaire	5,3 ± 1,9 <sup>a</sup> 4,9 (4,4 ; 5,4) <sup>b</sup>	
<b>IMC</b>		
Maigre	4,1 ± 0,5 <sup>a</sup> 4,1 (3,7 ; 4,2) <sup>b</sup>	0,296
Normal	5,4 ± 2,4 <sup>a</sup> 5,0 (3,7 ; 6,7) <sup>b</sup>	
Surpoids	5,3 ± 1,7 <sup>a</sup> 5,1 (4,1 ; 6,1) <sup>b</sup>	
Obésité	5,8 ± 2,2 <sup>a</sup> 5,3 (4,9 ; 6,7) <sup>b</sup>	
<b>Hypertension</b>		
Non	5,2 ± 2,0 <sup>a</sup> 4,9 (3,9 ; 5,9) <sup>b</sup>	0,000
Oui	6,2 ± 2,1 <sup>a</sup> 6,1 (5,3 ; 7,1) <sup>b</sup>	
<b>Tabagisme</b>		
Non	5,5 ± 2,2 <sup>a</sup> 5,1 (4,2 ; 6,2) <sup>b</sup>	0,748
Oui	5,4 ± 1,5 <sup>a</sup> 5,1 (4,2 ; 6,5) <sup>b</sup>	
<b>Situation familiale</b>		
Marié	5,5 ± 2,1 <sup>a</sup> 5,3 (4,2 ; 6,4) <sup>b</sup>	0,153
Célibataire	4,8 ± 1,1 <sup>a</sup> 4,8 (4,3 ; 5,1) <sup>b</sup>	
<b>Revenu familial</b>		
< 18 (k DZD)	4,7 ± 2,0 <sup>a</sup> 4,6 (3,3 ; 7,0) <sup>b</sup>	0,525
≥18 (k DZD)	5,3 ± 2,3 <sup>a</sup> 4,9 (3,8 ; 6,0) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Moyenne ± Ecart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile) ; DZD : dinar algérien

### 1.5. Activité enzymatique de la GPX1

La moyenne générale de l'activité érythrocytaire GPX1 était de  $115,5 \pm 45,8$  U/g Hb et la médiane était de 118,2 U/g Hb (Q1: 77,9 ; Q3: 149,0) (Figure 7).



**Figure 7.** Niveau moyen de l'activité enzymatique de la GPX1 dans la population générale

Le tableau 6 résume la distribution des taux de l'activité enzymatique érythrocytaire en fonction des paramètres anthropométriques et sociodémographiques de la population. Les valeurs avaient tendance à diminuer avec l'âge, cependant l'analyse de variance n'a pas montré de différence significative entre les tranches d'âge. Les femmes présentaient des niveaux d'activité nettement supérieurs à ceux des hommes, la comparaison des moyennes a montré une différence significative entre les deux sexes. Une différence très significative entre les non-fumeurs et les fumeurs, ces derniers avaient des taux d'activité très élevés par rapport aux autres.

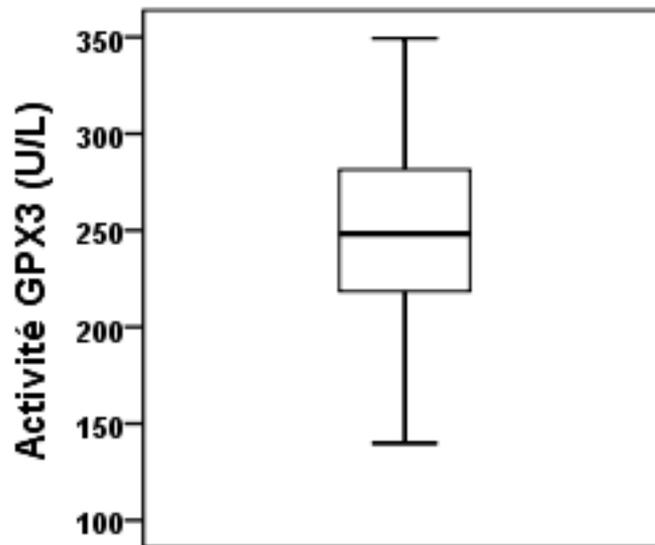
**Tableau 6.** Distribution des niveaux de l'activité enzymatique de la GPX1 en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude

	<b>Activité GPX1 (U/g Hg)</b>	<b>P</b>
<b>Age (ans)</b>		
19-34	129,0 ± 43,4 <sup>a</sup> 125,1 (85,5 ; 169,5) <sup>b</sup>	0,723
35-49	117,1 ± 50,1 <sup>a</sup> 127,4 (70,8 ; 153,8) <sup>b</sup>	
50-6	115,4 ± 43,7 <sup>a</sup> 111,9 (100,8 ; 138,0) <sup>b</sup>	
≥ 65	99,7 ± 42,6 <sup>a</sup> 93,3 (73,9 ; 122,7) <sup>b</sup>	
<b>Sexe</b>		
Hommes	90,9 ± 39,7 <sup>a</sup> 85,4 (60,1 ; 125,3) <sup>b</sup>	0,046
Femmes	122,8 ± 45,4 <sup>a</sup> 121,4 (91,6 ; 151,9) <sup>b</sup>	
<b>Niveau d'instruction</b>		
< Secondaire	103,2 ± 49,1 <sup>a</sup> 105,5 (65,6 ; 131,1) <sup>b</sup>	0,143
Secondaire	132,5 ± 38,5 <sup>a</sup> 139,0 (102,4 ; 156,6) <sup>b</sup>	
> Secondaire	127,0 ± 38,2 <sup>a</sup> 128,0 (93,0 ; 151,1) <sup>b</sup>	
<b>IMC</b>		
Maigre	102,6 ± 22,4 <sup>a</sup> 102,6 (86,7 ; 118,4) <sup>b</sup>	0,818
Normal	113,6 ± 45,0 <sup>a</sup> 117,2 (76,0 ; 156,6) <sup>b</sup>	
Surpoids	111,7 ± 55,9 <sup>a</sup> 115,7 (65,6 ; 150,8) <sup>b</sup>	
Obésité	123,7 ± 36,0 <sup>a</sup> 121,1 (101,6 ; 135,1) <sup>b</sup>	
<b>Hypertension</b>		
Non	115,9 ± 46,4 <sup>a</sup> 119,7 (77,5 ; 150,7) <sup>b</sup>	0,918
Oui	114,3 ± 46,0 <sup>a</sup> 106,6 (76,6 ; 129,1) <sup>b</sup>	
<b>Tabagisme</b>		
Non	99,0 ± 42,4 <sup>a</sup> 104,4 (70,1 ; 123,0) <sup>b</sup>	0,002
Oui	141,7 ± 38,8 <sup>a</sup> 138,0 (109,5 ; 168,4) <sup>b</sup>	
<b>Situation familiale</b>		
Marié	115,3 ± 48,3 <sup>a</sup> 115,5 (73,6 ; 151,9) <sup>b</sup>	0,938
Célibataire	116,9 ± 27,4 <sup>a</sup> 124,5 (85,5 ; 137,4) <sup>b</sup>	
<b>Revenu familial</b>		
< 18 (k DZD)	103,4 ± 59,8 <sup>a</sup> 109,3 (36,0 ; 160,6) <sup>b</sup>	0,493
≥18 (k DZD)	117,6 ± 36,0 <sup>a</sup> 117,3 (84,4 ; 139,0) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Moyenne ± Ecart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile) ; DZD : dinar algérien

### 1.6. Activité enzymatique de la GPX3

L'activité moyenne de la GPX3 était de  $249,2 \pm 43,1$  U/L. La distribution des valeurs est présentée dans la figure 8, la médiane était de 248,3 U/L (Q1: 218,2 ; Q3: 281,5).



**Figure 8.** Niveau moyen de l'activité enzymatique de la GPX3 dans la population générale

Les groupes étaient très similaires, ni les paramètres anthropométriques ni les paramètres sociodémographiques n'ont indiqué de différence significative entre les moyennes des activités enzymatiques de la GPX3 (Tableau 7). La seule différence significative était par rapport à l'hypertension ; le groupe d'hypertendus avait des taux d'activité bas comparés à ceux enregistrés chez les normotendus.

**Tableau 7.** Niveaux de l'activité enzymatique de la GPX3 en fonction des facteurs anthropométriques et sociodémographiques de la population d'étude

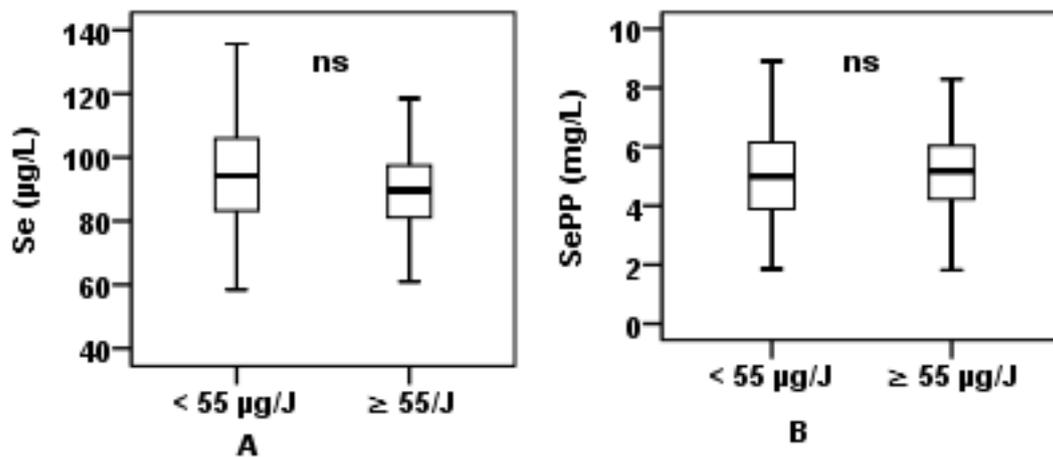
	<b>Activité GPX3 (U/L)</b>	<b>P</b>
<b>Age (ans)</b>		
19-34	250,6 ± 39,3 <sup>a</sup> 251,4 (211,7 ; 271,5) <sup>b</sup>	0,995
35-49	250,1 ± 43,2 <sup>a</sup> 246,8 (211,8 ; 285,8) <sup>b</sup>	
50-64	249,2 ± 47,0 <sup>a</sup> 243,1 (225,8 ; 277,9) <sup>b</sup>	
≥ 65	247,1 ± 42,4 <sup>a</sup> 249,2 (217,3 ; 281,7) <sup>b</sup>	
<b>Sexe</b>		
Hommes	245,1 ± 39,7 <sup>a</sup> 234,1 (209,9 ; 285,8) <sup>b</sup>	0,737
Femmes	249,8 ± 43,7 <sup>a</sup> 248,8 (221,0 ; 281,4) <sup>b</sup>	
<b>Niveau d'instruction</b>		
< Secondaire	245,6 ± 44,7 <sup>a</sup> 245,2 (216,4 ; 278,4) <sup>b</sup>	0,581
Secondaire	258,0 ± 36,4 <sup>a</sup> 261,1 (230,2 ; 289,1) <sup>b</sup>	
> Secondaire	250,1 ± 45,1 <sup>a</sup> 245,7 (217,7 ; 280,4) <sup>b</sup>	
<b>IMC</b>		
Maigre	/ /	0,381
Normal	241,3 ± 48,2 <sup>a</sup> 246,4 (195,5 ; 282,5) <sup>b</sup>	
Surpoids	255,6 ± 47,8 <sup>a</sup> 258,7 (224,4 ; 292,0) <sup>b</sup>	
Obésité	245,8 ± 32,8 <sup>a</sup> 244,7 (222,2 ; 254,4) <sup>b</sup>	
<b>Hypertension</b>		
Non	256,2 ± 41,6 <sup>a</sup> 251,1 (230,5 ; 289,8) <sup>b</sup>	0,015
Oui	232,0 ± 42,6 <sup>a</sup> 226,7 (211,2 ; 257,5) <sup>b</sup>	
<b>Tabagisme</b>		
Non	249,1 ± 42,6 <sup>a</sup> 247,8 (224,3 ; 281,8) <sup>b</sup>	0,955
Oui	249,7 ± 45,9 <sup>a</sup> 251,4 (216,0 ; 273,8) <sup>b</sup>	
<b>Situation familiale</b>		
Marié	249,2 ± 43,0 <sup>a</sup> 248,3 (218,2 ; 281,5) <sup>b</sup>	0,962
Célibataire	250,2 ± 52,0 <sup>a</sup> 246,6 (202,1 ; 301,9) <sup>b</sup>	
<b>Revenu familial</b>		
< 18 (k DZD)	235,0 ± 17,0 <sup>a</sup> 235,5 (217,7 ; 243,6) <sup>b</sup>	0,576
≥18 (k DZD)	248,8 ± 41,7 <sup>a</sup> 245,7 (211,5 ; 277,1) <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Moyenne ± Ecart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile) ; DZD : dinar algérien

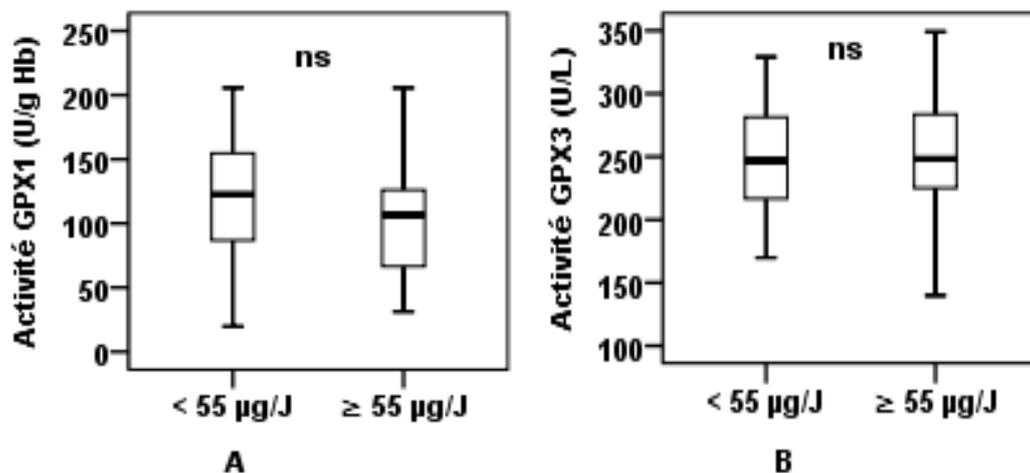
### 1.7. Comparaison de l'apport alimentaire en Se par rapport aux biomarqueurs du statut sélénié

Une comparaison des données de l'apport alimentaire en Se par rapport aux biomarqueurs du statut sélénié mesurés a été effectuée. Les sujets ont été divisés en deux groupes en fonction de leur apport alimentaire en Se, en choisissant l'apport recommandé de 55 µg/J comme seuil (**Institute of Medicine US, 2000**).

Aucune différence significative ("ns") n'a été détectée entre les deux groupes (inférieurs ou supérieurs à 55 µg/J) en ce qui concerne le Se plasmatique (Figure 9.A), les concentrations de SePP (Figure 9.B), l'activité enzymatique de la GPX1 (Figure 10.A) et l'activité enzymatique de la GPX3 (Figure 10.B).



**Figure 9.** Comparaison de l'apport alimentaire en Se par rapport aux concentrations plasmatiques en Se (A) et en SePP (B)

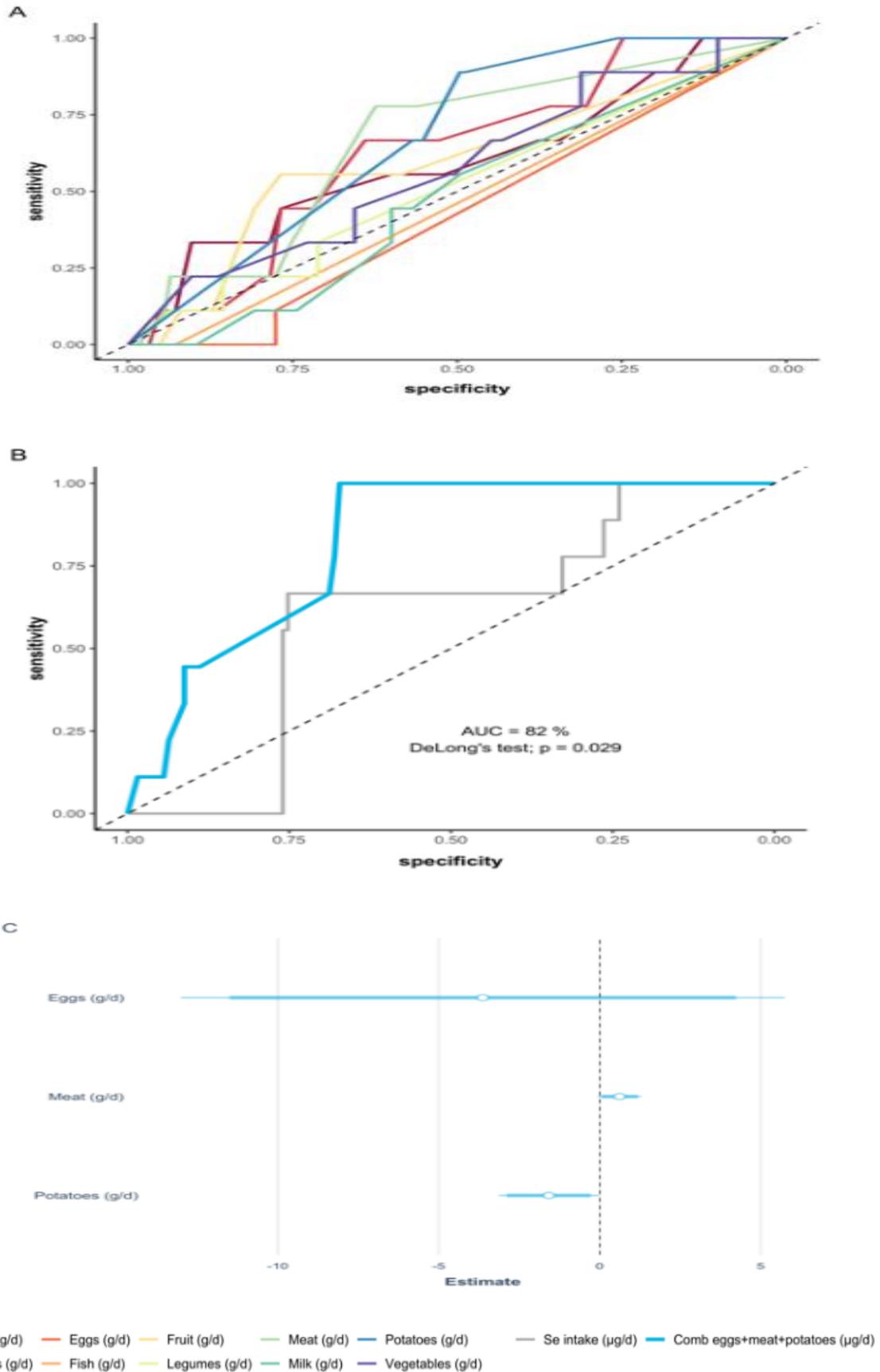


**Figure 10.** Comparaison de l'apport en Se par rapport à l'activité enzymatique de la GPX1 (A) et de la GPX3 (B)

### **1.8. Dédution d'un modèle de consommation alimentaire selon les catégories d'aliments prédictifs du statut en sélénium**

Les données de la consommation alimentaire (quantité et catégories d'aliments) ont été utilisées pour modéliser le statut en Se en relation avec les biomarqueurs circulants. Les analyses indiquent que les informations sur les catégories d'aliments (œufs, viande et pommes de terre) ont fourni la correspondance la plus fiable et ont surpassé toute autre combinaison de variables lorsqu'elles ont été comparées via une sélection AIC par étapes (Figure 11).

Les apports absolus de plusieurs catégories d'aliments (g/J) ont donné des résultats similaires et des informations prédictives médiocres. (B) Le modèle de régression multiple basé sur les consommations d'œufs, de viande et de pommes de terre a donné de meilleurs résultats que toute autre combinaison de variables via la sélection AIC par étapes. Le modèle final (bleu) basé sur ces trois paramètres a donné une AUC élevée de 82 %, et s'est avéré significativement plus performant que le modèle basé sur l'apport en Se calculé (gris) à partir de toutes les catégories déduites via les données de composition disponibles (test de DeLong,  $P = 0,029$ ). (C) Les estimations du modèle final sont données avec les intervalles de confiance correspondants.



**Figure 11.** Analyse ROC de différentes catégories d'aliments pour différencier les sujets déficients et non déficients en Se.

### 1.9. Analyse d'association entre les différents marqueurs du statut sélénié

La corrélation de Pearson a montré une association très significative entre les concentrations du Se plasmatique, de la SePP et de l'activité érythrocytaire tandis que celles de l'activité plasmatique n'étaient pas corrélées avec le Se plasmatique (Tableau 8).

**Tableau 8.** Coefficients de corrélation de Pearson entre les paramètres du statut sélénié dans la population générale

	Apport alimentaire en Se	Se plasmatique	SePP	Activité GPX1	Activité GPX3
Apport alimentaire en Se	1				
Se plasmatique	P = 0,949 r = - 0,005	1			
SePP	P = 0,501 r = - 0,056	<b>P = 0,002**</b> <b>r = 0,249</b>	1		
Activité GPX1	P = 0,137 r = - 0,228	<b>P = 0,003**</b> <b>r = 0,444</b>	P = 0,204 r = 0,197	1	
Activité GPX3	P = 0,305 r = 0,109	P = 0,192 r = 0,139	P = 0,292 r = 0,112	P = 0,603 r = - 0,219	1

*r* : coefficient de corrélation de Pearson ; \* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$

### 1.10. Discussion

Le rôle essentiel du Se pour la santé humaine est bien établi et les informations sur l'apport et le statut de la population sont d'une grande importance pour les systèmes de santé. Cependant les données correspondantes sont difficiles à obtenir. La meilleure façon de réaliser de telles analyses et de prédire le statut en Se de manière fiable a fait l'objet de nombreuses discussions. Bien qu'il existe des recommandations et des références américaines et européennes en ce qui concerne l'apport alimentaire en Se et le seuil de déficience du statut sélénié, il n'y a pas à ce jour d'apport alimentaire recommandé ou de référence pour la population algérienne ou africaine. À la lumière de ces données, il nous est apparu important d'enrichir les connaissances concernant le statut en Se par des études sur notre population afin de déterminer si ce statut est en adéquation avec les recommandations internationales. Par ailleurs, en l'absence d'une table alimentaire propre à notre population, et en se

basant sur les biomarqueurs circulants, il est primordial de déterminer les groupes d'aliments dont l'apport en Se est le plus important.

Nos résultats indiquent que la population consomme une variété d'aliments dont certains sont potentiellement riches en Se, comme la viande, les œufs, le lait, les céréales et les légumineuses. Afin de compléter ces données, des dosages des biomarqueurs du statut en Se ont été faits, à savoir : le Se plasmatique total, la SePP, l'activité enzymatique de la GPX1 et de la GPX3 (**Schomburg, 2019 ; Hurst et al., 2010 ; Burk et Hill, 2009**).

Les principaux groupes d'aliments consommés par la population étudiée sont les pommes de terre, les légumes suivis des céréales. Ces dernières sont les plus grands contributeurs de Se dans l'apport alimentaire tel que déterminé par la table Ciqua, contrairement à la population italienne où les poissons, les fruits de mer et la viande étaient les plus grands contributeurs de Se (**Filippini et al., 2018**). Cette disparité pourrait s'expliquer par les prix élevés de ces produits. D'autres études ont rapporté des résultats similaires aux nôtres, comme l'étude ANIBES (**Olza et al., 2017**) en Espagne, dans laquelle les principaux contributeurs de Se étaient les céréales et les grains.

Dans la population étudiée, l'apport médian quotidien en Se est de 56,3 µg/J, ce qui est conforme à l'apport journalier recommandé (AJR) américain de 55 µg/J pour les adultes (**Institute of Medicine US, 2000**). Sur la base du poids corporel, l'apport quotidien en Se alimentaire est de  $0,87 \pm 0,47$  µg/kg/J, ce qui est proche des recommandations D-A-CH pour le Se à savoir 1 µg de Se par kg par jour (<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>, Juillet 2020). Malgré ce taux médian adéquat, il n'en demeure pas moins qu'une fraction importante de la population (47,6 %) présente un apport en Se inférieur à l'AJR américain.

Il existe des variations mondiales de l'apport en Se, allant de 25 µg/J pour les femmes adultes au Japon jusqu'à  $\geq 100$  µg/J aux Pays-Bas et en Macédoine (**Hurst et al., 2013**). Par rapport à d'autres pays, l'apport quotidien de Se dans la population ouest-algérienne actuellement étudiée est similaire à celui de la Jordanie, supérieur à celui du Royaume-Uni mais inférieur à celui de l'Arabie Saoudite, de l'Italie ou du Brésil (Tableau 9).

**Tableau 9.** Apports alimentaires en Se moyens dans différents pays

<b>Pays</b>	<b>Apport Se (µg/J)</b>	<b>Référence</b>
<b>Jordanie</b>	59,26	<b>(Arafa <i>et al.</i>, 2011)</b>
<b>Royaume-Uni</b>	48,0	<b>(SACN UK, 2013)</b>
<b>Arabie Saoudite</b>	90,0	<b>(Al-Othman <i>et al.</i>, 2012)</b>
<b>Italie</b>	93,2	<b>(Filippini <i>et al.</i>, 2018)</b>
<b>Brésil</b>	102,34	<b>(Tureck <i>et al.</i>, 2017)</b>

L'apport quotidien rapporté chez les hommes est significativement plus élevé que les apports observés chez les femmes. Le même résultat a été trouvé par Olza et al (Olza *et al.*, 2017), cependant d'autres auteurs n'ont pas trouvé de différences significatives entre les sexes (Castiglione *et al.*, 2018).

Bien qu'il y ait une tendance à un niveau d'apport en Se plus faible chez les hypertendus et les personnes âgées par rapport au reste de la population étudiée, les différences ne sont pas significatives. De même, l'apport en Se est plus élevé chez les individus de poids normal par rapport à ceux en surpoids/obèses, cependant cette différence n'est pas statistiquement significative. Ces différences pourraient être le résultat de la différence de comportement alimentaire due aux effets de l'hypertension, de l'obésité et de l'âge.

La moyenne du Se plasmatique est de  $91,9 \pm 18,3$  µg/L, ce qui est supérieur à la valeur de référence de 70 µg/L (Combs, 2015). Les niveaux de concentration du Se dans le plasma ont augmenté par rapport à ceux obtenus dans la même population dans des études précédentes (68,57 µg/L dans le plasma et 85,65 µg/L dans le sang total) (Attar *et al.*, 2015 ; Dennouni-Medjati *et al.*, 2011). En effet, des méthodes de dosages du Se plus sensibles ont été développées ces dernières années. D'autre part, l'alimentation est la principale source du Se. Dans de nombreuses populations, les aliments végétaux sont la principale source alimentaire du Se (principalement sous forme de SeMet), suivis par la viande et les fruits de mer (sous forme de Sec) (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/SeleniumHealthProfessional/>, Novembre 2020). La concentration du Se dans les aliments dépend de la zone géographique, de la nature du sol et de la capacité des plantes à accumuler le Se (Kieliszek, 2019). D'autres facteurs peuvent influencer la teneur en Se dans l'alimentation, comme la

consommation d'aliments locaux ou de produits alimentaires importés (**Burk et Hill, 2015**). En Algérie, les groupes d'aliments les plus importés sont les céréales (y compris le blé, le méteil et le maïs) qui couvrent plus de 70 % des besoins en céréales, cultivées principalement dans différentes régions du monde notamment en Amérique et en Europe (**Bessaoud et al., 2019**), suivies du lait et des produits laitiers, puis des légumineuses ([https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/rapport\\_comext\\_1er\\_trimestre\\_20\\_vf.pdf](https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/rapport_comext_1er_trimestre_20_vf.pdf), Novembre 2020). Une variation dans l'origine des importations de ces produits peut expliquer la différence observée entre les études.

Une analyse comparative avec d'autres pays montre que le niveau de Se plasmatique de la population de l'ouest algérien est inférieur à celui observé au Royaume-Uni, en Iran, en Corée et au Maroc et supérieur aux concentrations de Se du Brésil ou des pays européens, par exemple : la Serbie, l'Allemagne et l'Espagne (Tableau 10).

**Tableau 10.** Taux moyens de Se plasmatique et sérique dans différents pays

<b>Pays</b>	<b>Se plasmatique (µg/L)</b>	<b>Référence</b>
<b>Royaume-Uni</b>	85,28	<b>(Spina et al., 2013)</b>
<b>Iran</b>	100,6	<b>(Safaralizadeh et al., 2005)</b>
<b>Corée</b>	111,37	<b>(Kim et al., 2017)</b>
<b>Maroc</b>	157,5	<b>(Henríquez-Hernández et al., 2018)</b>
<b>Brésil</b>	53,2	<b>(Donadio et al., 2016)</b>
<b>Serbie</b>	66,5	<b>(Stojsavljević et al., 2019)</b>
<b>Allemagne</b>	68,32	<b>(Berthold et al., 2012)</b>
<b>Espagne</b>	76,6	<b>(Millán Adame et al., 2012)</b>

Le Se plasmatique ne diffère pas en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, de l'IMC ou des habitudes tabagiques, résultats en accord avec des études précédentes (**Stojsavljević et al., 2019 ; Bocca et al., 2011 ; Christensen et al., 2015**). Contrairement à l'étude de González-Estecha et al (**González-Estecha et al., 2017**) qui a montré que les personnes mariées ont des concentrations sériques de Se plus élevées que les célibataires, aucune différence significative n'a été trouvée dans notre étude.

Bien que la différence ne fût pas significative entre différentes classes d'IMC, nous avons constaté que les moyennes de Se plasmatique avaient tendance à augmenter avec l'IMC. Dans une étude de Carvalho et al, les patients dont la concentration plasmatique de Se était supérieure à 95 µg/L présentaient un IMC plus élevé ( $P = 0,02$ ) que ceux dont la concentration était comprise entre 80 et 94 µg/L (**Carvalho et al., 2015**). D'autres résultats au contraire ont montré que le Se plasmatique chez les sujets de poids normal était plus élevé par rapport aux sujets en surpoids ou obèses (**Letsiou et al., 2014**).

Nos résultats suggèrent que les niveaux de la SePP augmentent avec l'âge, ce qui corrobore les résultats de Di Giuseppe et al (**Di Giuseppe et al., 2017**). Dans le même contexte, l'étude de Hybsier et al confirme le constat mais chez les femmes et non pas les hommes (**Hybsier et al., 2017**). En ce qui concerne la relation entre la SePP et le sexe, selon les résultats d'une étude précédente aucune différence dans les niveaux de SePP entre les hommes et les femmes n'a été constatée (**Hybsier et al., 2017**). Le même résultat a également été observé dans notre travail.

Dans notre étude les concentrations de la SePP chez les hypertendus sont significativement plus élevées que celles des sujets normaux. Récemment des effets biologiques indépendants de la SePP ont été décrits dans une étude sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'expression accrue de la SePP dans les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (PASMC) cause l'HTAP ; les PASMC de l'HTAP sont plus prolifératives par rapport aux PASMC normales, l'artère pulmonaire est rétrécie par la prolifération anormale des PASMC de l'HTAP, ce qui induit une HTAP (**Saito, 2020**). La forte expression de la SePP dans les PASMC de l'HTAP a été découverte par une analyse de l'expression des gènes et des protéines des PASMC de l'HTAP et des PASMC témoins. Les souris knock-out SePP spécifiques de l'HTAP et les souris traitées avec des médicaments réduisant la SePP ont montré une amélioration des symptômes (**Kikuchi et al., 2018**). Il est intéressant de noter que les effets prolifératifs de SePP ne sont pas expliqués par l'activité du transport du Se, à savoir que l'ajout de Sec n'a pas reproduit cet effet de SePP, et que les effets favorisant la prolifération ont été observés par la surexpression du mutant dans lequel toutes les Sec ont été substituées par des Cys. Ainsi, les effets prolifératifs d'une augmentation de la SePP dans les PAH-PASMC sont considérés comme étant médiés

par des stimuli autocrines et/ou paracrines provenant du récepteur ApoER2 de la SePP (**Kikuchi et al., 2018**).

Par rapport au tabagisme, les concentrations plasmatiques de la SePP étaient similaires chez les fumeurs et non-fumeurs. Dans d'autres études, les fumeurs avaient des niveaux de SePP significativement plus faibles que les non-fumeurs. La présence de cadmium dans la fumée de tabac peut contribuer à la baisse du taux de la SePP chez les fumeurs. Les taux sanguins de Se et de cadmium et les taux plasmatiques de SePP ont été mesurés chez des enfants de la zone industrielle de Katowice en Pologne, le cadmium sanguin s'est avéré être négativement associé à la fois au Se dans le sang et à la SePP dans le plasma (**Persson Moschos, 2000**).

L'activité GPX1 moyenne dans notre étude est de  $115,5 \pm 45,8$  U/g Hb. Elle est similaire à celle précédemment rapportée dans la population de la wilaya de Tlemcen (**Merzouk et al., 2003**). Elle est beaucoup plus élevée que celle de la population brésilienne où elle est de  $30,11 \pm 7,17$  U/g Hb (**Barros et al., 2020**),  $45,24 \pm 20,49$  U/g Hb (**Rocha et al., 2016**).

Les valeurs de l'activité GPX1 ont tendance à diminuer avec l'âge. Une étude menée par Pawluk et al a montré une différence très significative de l'activité enzymatique de la GPX1 entre les sujets jeunes par rapport aux plus âgés (**Pawluk et al., 2017**).

Conformément aux études précédentes (**Malling et al., 2009 ; Donadio et al., 2016**), nous avons montré que l'activité GPX1 était plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Aucun des gènes humains codant pour les sélénoprotéines n'est situé sur les chromosomes sexuels (**Kryukov, 2003**). Ceci exclut que le nombre de gènes de sélénoprotéines soit une raison majeure du métabolisme du Se selon le sexe. Par conséquent, les différences sexuelles dans l'expression des sélénoprotéines sont sous la régulation d'autres facteurs. Le type cellulaire, l'âge et le statut en Se sont trois régulateurs majeurs des schémas d'expression de la sélénoprotéine dimorphique au niveau sexuel (**Schomburg et al., 2007**). Au niveau du foie, le Se est converti en SePP, qui sert de transporteur pour être absorbé par d'autres organes. Les testicules font partie des organes préférentiellement approvisionnés et se situent en haut de la hiérarchie de l'approvisionnement en Se parmi tous les tissus des mammifères (**Burk et Hill, 2009**). Les cellules de Sertoli lient et internalisent la SePP, ce qui entraîne un fort enrichissement en Se, pour la biosynthèse de la GPX4 nécessaire à la stabilité et à

la mobilité des spermatozoïdes (**Turanov et al., 2011**). Au niveau des testicules l'absorption est médiée par des récepteurs de la famille des protéines liées aux récepteurs des lipoprotéines (ApoER2) qui sont fortement exprimés dans les testicules (**Olson et al., 2007**), mais leur expression est marginale ou absente dans les ovaires ou l'utérus. Cette différence marquée, spécifique au sexe, dans l'expression des sélénoprotéines peut contribuer à la rétention différentielle du Se chez les mâles et les femelles. Les résultats d'une étude sur les rats ont montré que le sélénite alimentaire affecte la GPX1 dans le foie d'une manière dépendante du sexe ; les femelles augmentant l'activité enzymatique de la GPX1 deux fois plus que les niveaux des mâles, malgré des augmentations similaires des transcriptions (**Weiss Sachdev et Sunde, 2001**). Dans les poumons murins, l'expression de la GPX1 montre également des niveaux des transcrits ARNm de GPX1 plus faibles chez les mâles que chez les femelles (**Tondreau, 2012**). Chez l'homme, il a été démontré que différents SNP dans le gène de la GPX1 (rs1050450) (**Malling et al., 2009**) rs8179169 (**Donadio et al., 2016**) sont dépendants du sexe.

Une différence très significative a été retrouvée entre les non-fumeurs et les fumeurs, ces derniers avaient des taux d'activité très élevés par rapport aux autres. Les données publiées concernant le tabagisme et l'activité GPX1 sont contradictoires ; une étude danoise a montré que les hommes fumeurs présentaient une activité enzymatique plus élevée que leurs homologues non-fumeurs ce qui corrobore les résultats de notre étude (**Malling et al., 2009**), dans d'autres travaux le tabagisme était négativement associé à l'activité de la GPX1 (**Almond et al., 2018**).

Les différents paramètres étudiés n'ont pas montré d'influence significative sur les niveaux d'activité de la GPX3 sauf en ce qui concerne l'hypertension. Le groupe d'hypertendus avait des taux d'activité bas comparés à ceux enregistrés chez les normotendus. Des études d'association du SNP rs3828599 de la GPX3 avec l'hypertension ont trouvé que le génotype GG était significativement associé à l'hypertension (**Hao et al., 2011 ; Decharatchakul et al., 2020**). Ces résultats suggèrent que les faibles niveaux d'expression de la GPX3 pourraient être moins efficaces pour détoxifier H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, favorisant ainsi le stress oxydatif et le développement de l'hypertension.

En ce qui concerne la relation entre l'apport alimentaire en Se et le niveau du Se plasmatique, nous n'avons pas trouvé d'association significative. Les variations de l'apport en Se et du niveau de Se plasmatique dépendent de la forme du Se consommée ; les formes chimiques du Se affectent la biodisponibilité du Se non seulement par l'absorption mais aussi par le métabolisme et la rétention ultérieurs (**Cheng et Lei, 2017**). Les aliments les plus consommés dans notre étude sont d'origine végétale, le principal composé sélénié dans les plantes est la SeMet qui est absorbée à plus de 90 % par le même mécanisme que la Met (**Huang et al., 2013**). Contrairement à la Sec et au sélénite, qui entrent dans le pool spécifique de sélénoprotéines par un processus hautement régulé, la SeMet est incorporée de manière non spécifique dans les protéines générales en tant que substituant de la Met (**Combs, 2015**). Par conséquent, les sources de SeMet sont plus efficaces pour augmenter les niveaux de Se dans les tissus. En plus l'utilisation des données de composition des aliments (Table Ciqual) sur les teneurs en nutriments, qui ne refléteraient pas fidèlement la qualité et la teneur en Se des aliments qui ont été consommés par les participants, peut impacter l'exactitude d'estimation de l'apport. Cette méthode peut donner des résultats précis pour les apports en graisses, en glucides ou en protéines, mais malheureusement pas pour l'oligoélément Se qui est difficile à appréhender et à prévoir, probablement en raison de sa géochimie complexe et de sa distribution inégale (**Renner, 1999 ; Flohé, 2009 ; Winkel et al., 2015**). D'autre part, le SNP du gène SePP pourrait jouer un rôle important dans le statut en Se et expliquer la non-corrélation entre l'apport en Se et le Se plasmatique, ce polymorphisme SePP/rs3877899 est fonctionnel (**Kazi Tani et al., 2020**). Chez l'homme, une étude récente a montré qu'une variation génétiquement déterminée du gène SePP entraîne des réponses différentes dans l'expression des sélénoprotéines et du Se dans le sang total après la consommation d'aliments riches en Se. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les aspects individuels tels que les génotypes lors de l'évaluation des risques dans les recommandations de santé publique (**Kazi Tani et al., 2020**).

La biosynthèse de la SePP n'est que partiellement régulée par l'apport en Se, raison pour laquelle nous n'avons pas observé d'association entre ces deux paramètres, de nombreux autres facteurs et mécanismes sont impliqués dans sa régulation. En raison du rôle important de la SePP dans le transport du Se, sa synthèse

doit être maintenue. Le foie, qui est le centre de régulation du Se, libère son Se pour fournir l'élément sous forme de SePP aux tissus extra-hépatiques, en particulier le cerveau et les testicules exprimant deux récepteurs endocytiques, le récepteur-2 de l'apolipoprotéine E (ApoER2) et la mégaline, impliqués dans l'absorption tissulaire spécifique de la SePP, afin de préserver leur fonction dans des conditions de carence en Se (**Labunskyy et al., 2014**). Dans le cerveau, la SePP est absorbée pour permettre à la GPX4, qui se situe à un niveau élevé dans la hiérarchie des sélénoprotéines cellulaires, d'être entièrement synthétisée (**Burk et Hill, 2015**). Ainsi, le niveau de SePP dans le plasma refléterait la teneur en Se du pool du Se dans le foie et, par conséquent, dans le reste de l'organisme.

Le Se plasmatique est significativement corrélé à la SePP plasmatique, ce qui correspond aux résultats de Mehl et al ( $r = 0,47$ ,  $P < 0,0001$ ) (**Mehl et al., 2019**). Des corrélations plus importantes ont été rapportées ( $r = 0,68$ ) par d'autres auteurs chez les adultes provenant de différentes régions d'Europe (**Moschos et al., 1997**). Cette association linéaire indique que la SePP n'a pas atteint des niveaux d'expression saturants. 69,4 % de la population étudiée avaient des taux sélénés inférieurs à la concentration plasmatique nécessaire pour atteindre le niveau maximal de SePP, qui se situe généralement à 100 µg/L (**Rasmussen et al., 2009**).

La corrélation de Pearson a montré une association très significative entre les concentrations du Se plasmatique et l'activité de la GPX1, ce qui laisse penser que cette sélénoenzyme n'a pas atteint son activité optimale dans la population étudiée. Il existe une hiérarchie dans la biosynthèse des sélénoprotéines. La famille des glutathion peroxydases, en particulier la GPX1 cytosolique et la GPX3 plasmatique, sont les sélénoprotéines les plus sensibles au niveau de Se (**Brigelius-Flohé, 2006**). Deux isoformes de Sec-ARNt[Ser]<sup>Se-Cys</sup> ont été décrites. L'une d'entre elles est impliquée dans la biosynthèse des sélénoprotéines les plus essentielles comme la thiorédoxine réductase ou la GPX4. La seconde assure la synthèse de protéines moins essentielles (GPX1, GPX3, sélénoprotéine R ou sélénoprotéine T) (**Schomburg et Schweizer, 2009**). Le SNP dans le gène codant pour la GPX1 est associé à une substitution de C en T dans l'exon deux, entraînant un changement de proline (Pro) en leucine (Leu) au codon 198 de la GPX1. Différentes études ont montré que le polymorphisme GPx1 Pro198Leu est associé à une réponse différente de l'activité GPX1 au Se (**Cominetti et al., 2011**). En effet, les individus présentant le génotype

GPX1 Pro/Pro ont une activité GPX1 plus élevée que ceux présentant le génotype GPX1 Leu/Leu (**Cominetti *et al.*, 2011**). Nous émettons l'hypothèse que la réponse de GPX1 au Se plasmatique est influencée par la variabilité génétique entre les individus et que le GPX1 Pro/Pro pourrait être un allèle dominant dans notre population.

## 2. Statut sélénié chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires : Etude cas-témoins

### 2.1. Caractéristiques de la population d'étude

Au total 246 participants ont été inclus dans cette étude ; 129 étaient atteints de MCV représentaient le groupe des cas et le reste 117 étaient des sujets sains considérés comme témoins. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 11. 55,7 % des cas souffraient d'hypertension artérielle, 42,7 % étaient diabétiques et la moyenne de la glycémie était significativement supérieure à celle des témoins et à la normale.

**Tableau 11.** Caractéristiques de la population d'étude

	<b>Cardiopathes (N = 129)</b>	<b>Témoins (N = 117)</b>	<b>P</b>
<b>Age (ans)</b>	63,6 ± 11,1	62,7 ± 12,1	0,545
<b>Sexe (%)</b>			0,000
<b>Hommes</b>	62,4	23,42	
<b>Femmes</b>	37,6	76,58	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,9 ± 4,1	26,2 ± 4,5	0,215
<b>Tabagisme (%)</b>			0,558
<b>Oui</b>	25,8	22,5	
<b>Non</b>	74,2	77,5	
<b>HTA (%)</b>			0,000
<b>Oui</b>	55,7	0,0	
<b>Non</b>	44,3	100,0	
<b>Diabète (%)</b>			
<b>Oui</b>	42,7	/	
<b>Non</b>	53,3	/	
<b>Glycémie (g/l)</b>	1,8 ± 0,8	0,93 ± 0,14	0,000
<b>PAS (mm Hg)</b>	11,7 ± 2,1	12,1 ± 1,1	0,067
<b>PAD (mm Hg)</b>	7,5 ± 1,3	7,6 ± 0,7	0,290
<b>Triglycéride (g/l)</b>	1,1 ± 0,7	/	
<b>Cholestérol (g/l)</b>	1,5 ± 0,6	/	
<b>Aspartate aminotransférase (U/L)</b>	69,3 ± 108,1	/	
<b>Alanine aminotransférase (U/L)</b>	63,5 ± 92,4	/	
<b>Urée (g/l)</b>	0,5 ± 0,4	/	
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	1,1 ± 0,6	/	

*PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique*

La répartition des cas selon les types de MCV montre une prédominance de l'infarctus du myocarde (44,6 %) suivie de l'insuffisance cardiaque (22,8 %) puis l'ischémie myocardique (20,0 %) (Figure 12).

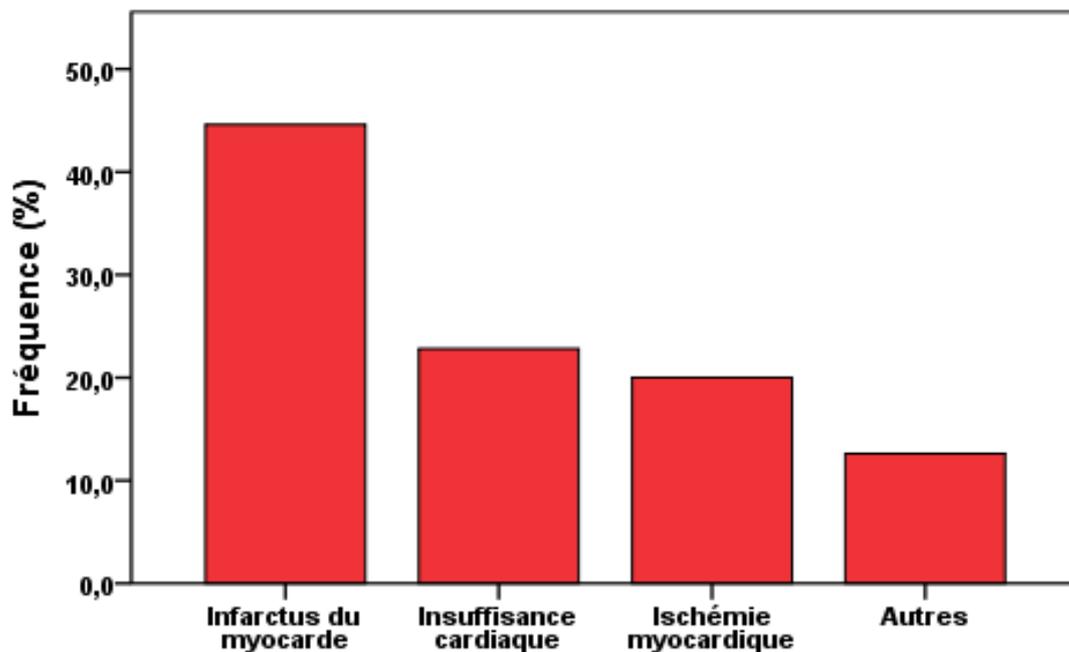


Figure 12. Répartition de la population malade selon les types de maladies cardiovasculaires

## 2.2. Statut sélénié

L'apport alimentaire en Se ainsi que le Se plasmatique sont donnés dans le tableau 12. Nous avons remarqué que l'apport alimentaire moyen en Se des témoins ( $70,8 \pm 36,1 \mu\text{g/J}$ ) était plus élevé comparé à celui des cas ( $59,8 \pm 43,3 \mu\text{g/J}$ ). La comparaison des concentrations du Se plasmatique a montré une différence hautement significative entre les sujets sains ( $90,4 \pm 18,8 \mu\text{g/L}$ ) et malades ( $80,7 \pm 22,6 \mu\text{g/L}$ ).

Les participants présentaient un déficit relatif en Se ; la prévalence du déficit en Se (cardiopathes vs témoins) était de 51,7 % vs 42,1 % selon l'apport journalier en Se, et de 41,9 % vs 12,5 % selon le Se plasmatique respectivement.

**Tableau 12.** Prévalence de la carence en Se chez les cas et les témoins

	<b>Cardiopathes</b>	<b>Témoins</b>	<b>P</b>
<b>Apport alimentaire en Se (µg/J)</b>			
< 55 µg/J	51,7 %	42,1 %	0,352
≥ 55 µg/J	48,3 %	57,9 %	
<b>Total</b>	59,8 ± 43,3 <sup>a</sup> 51,8 (21,1 ; 89,3) <sup>b</sup>	70,8 ± 36,1 <sup>a</sup> 68,1 (43,9 ; 90,5) <sup>b</sup>	0,031
<b>Se plasmatique (µg/L)</b>			
[Se] < 70 µg/L	41,9 %	12,5 %	0,000
[Se] ≥ 70 µg/L	58,1 %	87,5 %	
<b>Total</b>	80,7 ± 22,6 <sup>a</sup> 79,5 (65,9 ; 98,5) <sup>b</sup>	90,4 ± 18,8 <sup>a</sup> 89,2 (77,5 ; 101,8) <sup>b</sup>	0,016

<sup>a</sup> Moyenne ± écart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile)

Le statut sélénié a également été analysé par d'autres biomarqueurs à savoir la SePP, l'activité GPX1 et l'activité GPX3 qui peuvent fournir des informations plus pointues sur les niveaux d'expression de ces protéines sélénodépendantes. Les distributions des valeurs de ces trois paramètres sont représentées dans les figures 13, 14, 15.

Aucune différence significative entre le taux de SePP des témoins ( $4,8 \pm 1,2$  mg/L) et des cas ( $4,8 \pm 1,7$  mg/L) n'a été observée.

La comparaison des moyennes de l'activité GPX1 n'a pas montré une différence significative entre les témoins ( $116,1 \pm 40,2$  U/g Hb) et les cas ( $111,1 \pm 28,1$  U/g Hb).

La différence était hautement significative pour l'activité GPX3, elle était plus élevée chez des témoins ( $250,6 \pm 40,9$  U/L) par rapport aux cas ( $189,4 \pm 67,1$  U/L).

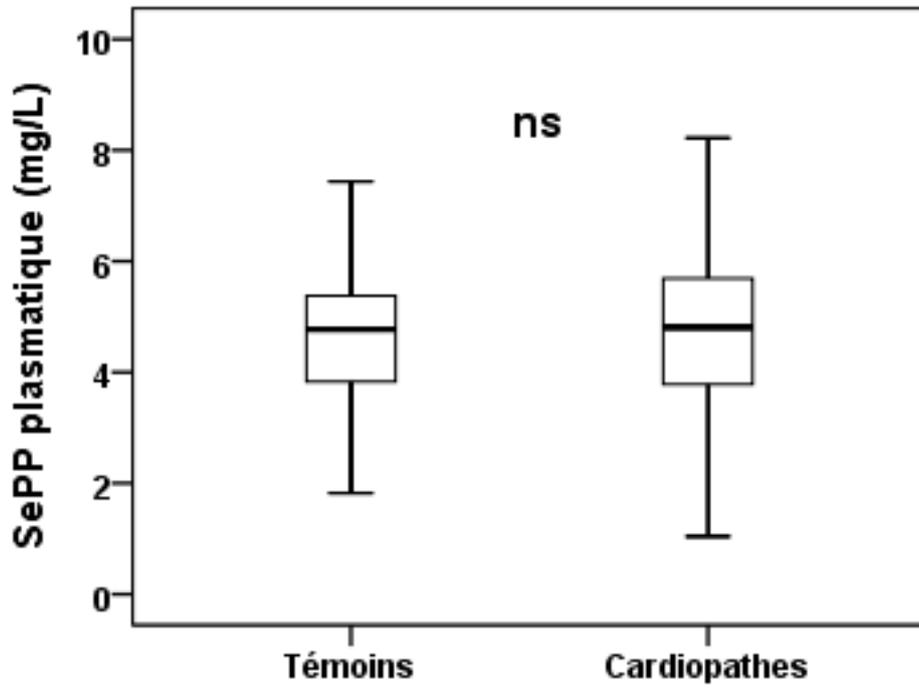


Figure 13. Distribution des concentrations de la SePP chez les témoins et les cas

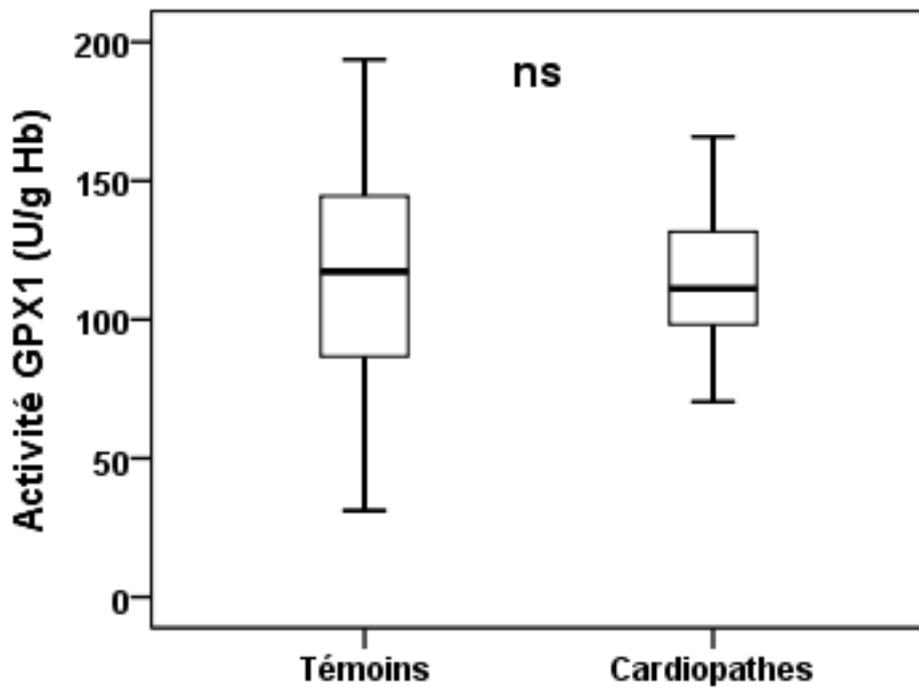
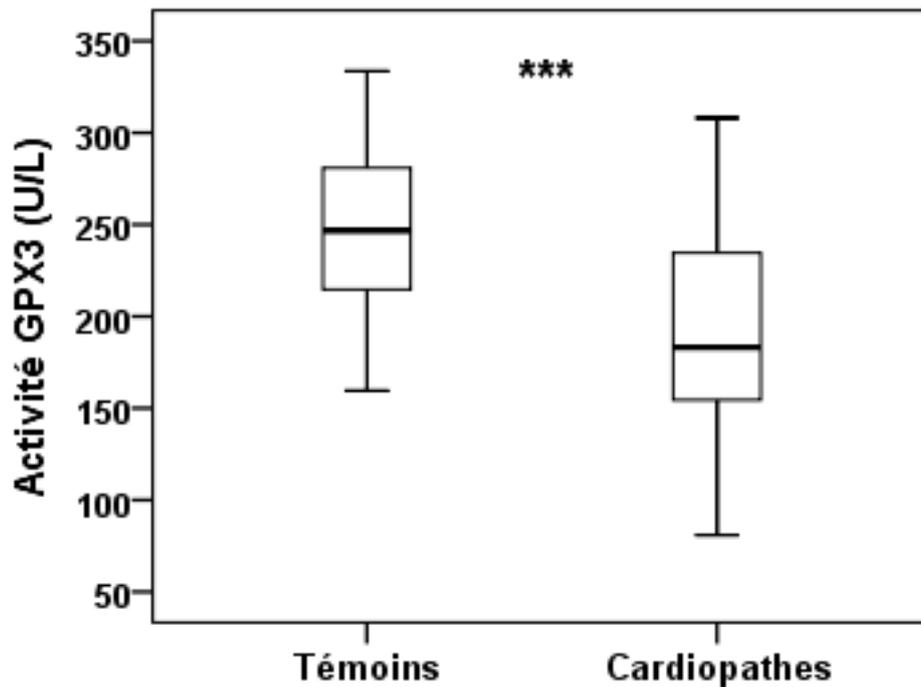


Figure 14. Distribution des niveaux de l'activité enzymatique de la GPX1 chez les témoins et les cas



\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; \*\*\*  $P < 0.001$

**Figure 15.** Distribution des niveaux de l'activité enzymatique de la GPX3 chez les témoins et les cas

Les résultats de la comparaison du statut sélénié chez les cardiopathes diabétiques et non diabétiques sont illustrés dans le tableau 13. On remarque que les niveaux de tous les paramètres des diabétiques étaient plus élevés que ceux des non diabétiques. Cependant les différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives.

**Tableau 13.** Comparaison du statut sélénié chez les cas diabétiques et les non diabétiques

	<b>Cardiopathes diabétiques</b>	<b>Cardiopathes non diabétiques</b>	<b>P</b>
<b>Se plasmatique</b>	83,0 ± 24,7 <sup>a</sup> 84,6 (64,3 ; 104,3) <sup>b</sup>	79,3 ± 22,4 <sup>a</sup> 78,3 (65,7 ; 98,6) <sup>b</sup>	0,681
<b>SePP</b>	5,0 ± 1,8 <sup>a</sup> 5,2 (4,0 ; 6,1) <sup>b</sup>	4,1 ± 2,0 <sup>a</sup> 4,3 (2,9 ; 5,6) <sup>b</sup>	0,209
<b>GPX1</b>	130,7 ± 20,9 <sup>a</sup> 136,5 (113,6 ; 144,9) <sup>b</sup>	136,5 ± 19,3 <sup>a</sup> 134,3 (127,4 ; 142,0) <sup>b</sup>	0,627
<b>GPX3</b>	190,1 ± 44,2 <sup>a</sup> 203,1 (163,8 ; 220,0) <sup>b</sup>	188,8 ± 83,5 <sup>a</sup> 166,5 (116,5 ; 276,0) <sup>b</sup>	0,969

<sup>a</sup> Moyenne ± écart-type ; <sup>b</sup> Médiane (premier quartile ; troisième quartile)

### 2.3. Statut sélénié et risque cardiovasculaire

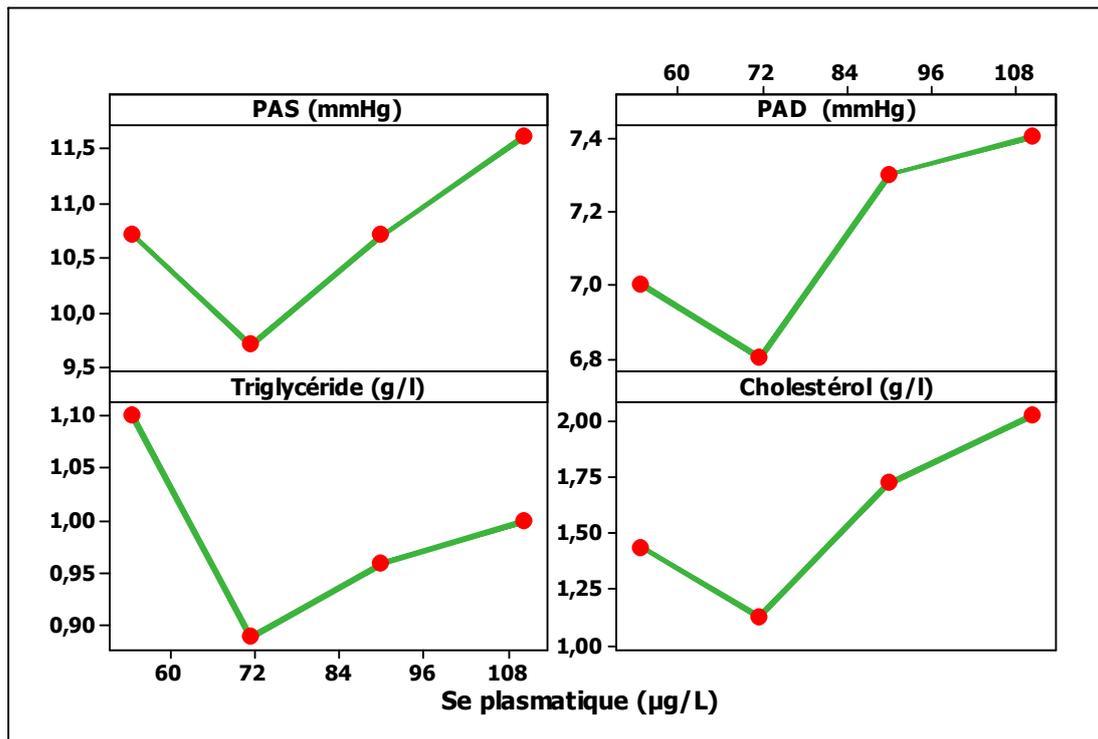
Les caractéristiques de base de la population étudiée, stratifiée pour les quartiles de concentration plasmatique du Se, sont présentées dans le tableau 14. Aucune différence significative, linéaires ou non, entre les quartiles pour différents paramètres n'a été trouvée.

**Tableau 14.** Caractéristiques de la population malade selon les quartiles du Se plasmatique

Se plasmatique (µg/L)	Q1 = 65,9	Médiane = 79,5	Q3 = 98,5	P	
Age (ans)	68,7 ± 12,7	59,5 ± 12,2	58,0 ± 5,7	62,1 ± 13,9	0,310
Sexe (%) male	50,0	75,0	87,5	42,9	0,221
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 ± 5,2	26,1 ± 2,3	27,9 ± 5,8	24,6 ± 3,6	0,532
Tabagisme (%)	25,0	12,5	25,0	28,6	0,882
HTA (%)	50,0	28,6	50,0	28,6	0,699
Diabète (%)	37,5	42,9	37,5	42,9	0,993
Glycémie (g/l)	1,31 ± 0,36	1,92 ± 0,32	1,96 ± 0,88	1,08 ± 0,10	0,101
PAS	10,7 ± 2,1	9,7 ± 1,9	10,7 ± 2,6	11,6 ± 1,7	0,524
PAD	7,0 ± 1,0	6,8 ± 1,6	7,3 ± 1,5	7,4 ± 1,3	0,902
Triglycéride (g/l)	1,10 ± 0,38	0,89 ± 0,29	0,96 ± 0,27	1,00 ± 0,41	0,853
Cholestérol (g/l)	1,44 ± 0,87	1,13 ± 0,29	1,73 ± 0,29	2,03 ± 0,62	0,269
Aspartate aminotransférase (U/L)	17,7 ± 4,0	38,5 ± 18,4	113,8 ± 133,3	112,5 ± 146,9	0,504
Alanine aminotransférase (U/L)	16,7 ± 14,2	34,3 ± 15,3	50,8 ± 12,5	132,5 ± 195,7	0,418
Urée (g/l)	0,50 ± 0,45	1,04 ± 0,67	0,33 ± 0,09	0,65 ± 0,58	0,295
Créatinine (mg/dl)	1,15 ± 0,95	1,90 ± 0,95	1,37 ± 0,95	1,08 ± 0,56	0,556

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile

La présente étude montre une association en forme de U entre les paramètres liés au risque cardiovasculaires (pression artérielle diastolique et systolique, triglycérides et cholestérol) et les valeurs du Se plasmatique. Une augmentation des valeurs de ces paramètres est constatée chez les sujets dans les quartiles Q1 et Q4 du Se plasmatique par rapport aux autres sujets ayant un statut sélénié normal (Q2-Q3) (Figure 16).



**Figure 16.** Interactions en forme de U entre le Se plasmatique et les facteurs liés au risque de MCV

D'après le tableau 15, présentant l'analyse d'association entre les paramètres du statut sélénié dans la population des cas, une seule corrélation significative et positive a été observée entre le Se plasmatique et l'activité GPX3.

En ce qui concerne l'analyse d'associations entre les paramètres lipidiques et les biomarqueurs du statut sélénié, les coefficients de Pearson étaient significatifs. En effet l'analyse a montré des fortes corrélations positives entre le Se plasmatique et cholestérol total, l'activité de la GPX3 et le triglycéride et entre l'activité GPX3 et le cholestérol total.

**Tableau 15.** Coefficients de corrélations de Pearson entre le statut sélénié, cholestérol total et triglycéride chez les cas

	Apport Se	Se plasmatique	SePP	Activité GPX1	Activité GPX3	Cholestérol total
<b>Apport alimentaire en Se</b>	1					
<b>Se plasmatique</b>	P = 0,355 r = -0,178	1				
<b>SePP</b>	P = 0,384 r = -0,168	P = 0,319 r = 0,185	1			
<b>Activité GPX1</b>	P = 0,968 r = 0,009	P = 0,654 r = -0,094	P = 0,183 r = 0,275	1		
<b>Activité GPX3</b>	P = 0,800 r = 0,071	<b>P = 0,019*</b> <b>r = 0,577</b>	P = 0,233 r = 0,316	P = 0,137 r = -0,504	1	
<b>Cholestérol total</b>	P = 0,118 r = - 0,499	P = 0,054 r = 0,544	P = 0,293 r = 0,316	P = 0,915 r = - 0,035	P = 0,075 r = 0,586	1
<b>Triglycéride</b>	P = 0,588 r = 0,158	P = 0,946 r = 0,018	P = 0,185 r = 0,349	P = 0,425 r = - 0,232	<b>P = 0,013*</b> <b>r = 0,689</b>	P = 0,244 r = 0,348

\* $P < 0,05$  ; \*\* $P < 0,01$

Le modèle non ajusté de l'analyse de régression logistique binaire de l'association entre le risque de MCV et les biomarqueurs du Se (SePP et activité GPX3) est présenté dans le tableau 16. Les deux paramètres varient en sens inverse du risque cardiovasculaire ; on remarque que l'augmentation d'une unité des taux de SePP et l'activité GPX3 était associée à une diminution de 42 % et 2 % du risque cardiovasculaire respectivement.

**Tableau 16.** Résultats de la régression logistique binaire entre les cas et les témoins en fonction des valeurs de la SePP et de l'activité GPX3

Prédicteur	Coefficients	Z (Wald)	P	OR	IC (95%) Min	IC (95%) Max
<b>Constante</b>	5,638	8,459	0,004			
<b>SePP</b>	-0,539	4,126	0,042	0,583	0,347	0,981
<b>Activité GPX3</b>	-0,020	6,548	0,010	0,980	0,965	0,995

## **2.4. Discussion**

Les maladies cardiovasculaires, souvent liées au mode de vie, sont parmi les principales causes de décès en particulier chez les personnes âgées. Un élément important du mode de vie est le régime alimentaire et l'apport approprié de macroéléments et d'oligoéléments. Le rôle des oligo-éléments dans la santé a été souligné dans de nombreuses publications scientifiques.

Les éléments traces essentiels jouent un rôle important à de nombreux niveaux du métabolisme cellulaire dont la fonction la mieux documentée est la protection contre le stress oxydatif. En effet, ce dernier est impliqué dans de nombreuses MCV, notamment l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque (**Leopold et Loscalzo, 2009 ; De Lorgeril et Salen, 2006**). Ces processus ont en commun une biodisponibilité accrue des ROS, une diminution des niveaux de NO et une réduction de la capacité antioxydante (**Popolo et al., 2013**). Les processus oxydatifs sont également régulés à la hausse chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et semblent être un facteur contribuant à la pathogenèse des MCV chez ces patients (**Hambali et al., 2011**). Une étude réalisée en Algérie a montré que les MCV, principalement l'athérosclérose, peuvent être diagnostiquées indirectement en mesurant les marqueurs du stress oxydatif (**Azouaou-toualbi et al., 2021**). D'autres analyses ont été effectuées en sous-groupes de la région de Tlemcen (Algérie) et ont rapporté que le stress oxydatif et l'inflammation sont étroitement liés dans le cas de l'obésité des femmes diabétiques hypertendues (**Karaouzene et al., 2019**), et que les femmes enceintes obèses et hypertendues présentaient un stress oxydatif et un état pro-thrombotique (**Loukidi et al., 2015**).

Le Se en tant que constituant des sélénoprotéines, joue un rôle important dans la prévention du stress oxydatif, de l'inflammation et, par conséquent, des MCV (**Navarro-Alarcon et Cabrera-Vique 2008**). Le Se inhibe la toxicité des métaux lourds, qui sont un facteur de risque pour l'athérosclérose, en particulier l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux et d'hypertension (**Hu et al., 2017**).

L'objectif de cette étude était de procéder à une analyse des biomarqueurs du Se chez des témoins sains et des sujets atteints de MCV afin d'obtenir une image plus claire de la façon dont le statut sélénié évolue entre les sujets sains et les sujets atteints.

Bien que notre étude ne puisse pas déterminer le changement net du statut redox qui est finalement responsable des dommages oxydatifs, il est probable qu'une capacité antioxydante différentielle existe entre les patients, et que ceux qui n'ont pas la capacité d'augmenter l'activité des GPXs au-delà d'un certain seuil présentent un risque accru de développer la maladie.

La consommation alimentaire est plus importante chez les témoins par rapport au groupe des cardiopathes. Les habitudes alimentaires sont préfigurées de l'enfance et se renforcent au fur et à mesure que l'enfant socialise. Les comportements alimentaires sont plastiques à long terme et conditionnés par de nombreux facteurs : génétiques, neurologiques et métaboliques, socioculturels...etc (**Croitoru et al., 2019**). L'anorexie liée à l'âge est un trouble du comportement alimentaire, elle est caractérisée par une réduction relative de la prise alimentaire chez les sujets âgés par rapport au sujets jeunes (**Fetissoff et al., 2009**). Des apports alimentaires insuffisants peuvent produire un manque quantitatif en nutriments qui se traduirait par un état pathologique « La sous-nutrition » (**Baudin, 2014**). Une alimentation malsaine est un facteur de risque important de MCV, qui est également liée à d'autres facteurs de risque de MCV, tels que l'hypertension, le diabète et l'obésité (**Chareonrungrueangchai et al., 2020**). Des études précédentes ont montré que la consommation appropriée des principaux groupes d'aliments a un rôle significatif dans la prévention des MCV en adoptant des régimes alimentaires qui ne sont pas basés sur les nutriments, mais considèrent plutôt une combinaison de plusieurs groupes d'aliments (**Karkhah et al., 2017 ; Chareonrungrueangchai et al., 2020**).

L'analyse comparative des moyennes de l'apport alimentaire en Se a montré que les cardiopathes ont des apports significativement inférieurs à ceux enregistrés chez les témoins ( $P = 0,031$ ), inférieurs à l'apport moyen de la population générale ( $63,4 \pm 32,1 \mu\text{g}/\text{J}$ ) et qui sont conformes à l'apport journalier recommandé de  $55 \mu\text{g}/\text{J}$  (**Institute of Medicine US, 2000**).

Dans la population étudiée, la moyenne du Se plasmatique est égale à  $80,7 \pm 22,6 \mu\text{g}/\text{L}$  et  $90,4 \pm 18,8 \mu\text{g}/\text{L}$  chez les cas et les témoins respectivement, soit une différence statistiquement significative ( $P = 0,016$ ). Il est à remarquer que 41,9 % de la population malade présentaient des taux plasmatiques inférieurs au seuil de carence alors que seulement 12,5 % des témoins étaient carencés. Comme le démontre la

maladie de Keshan, le système cardiovasculaire peut être affecté par une carence en Se. Une relation entre la concentration du Se dans le sérum et les maladies cardiovasculaires a également été trouvée dans les populations vivant dans des pays ayant des sols pauvres en Se, par exemple l'est de la Finlande et certaines parties de l'Allemagne et de la Suède (**Brigelius-Flohé, 2018**).

L'étude de Joseph et Loscalzo a détecté un lien positif entre les MCV et un faible apport en Se alimentaire en raison de la faible teneur en Se des sols (**Joseph et Loscalzo, 2013**). Une déficience en Se a été observée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (**de Lorgeril et al., 2001**). Une autre étude de cohorte menée au Danemark a montré qu'un taux du Se sérique inférieur à 79 µg/L augmentait les risques de maladies coronariennes chez les sujets sans antécédents (**Suadicani et al., 1992**). Dans le même contexte, aucune relation n'a été observée entre le Se sérique et le risque d'infarctus du myocarde dans la population américaine. Cela peut être dû au niveau élevé d'apport en Se dans cette population ; très peu de sujets ont été trouvés avec un taux inférieur à 80 µg/L (**Salvini et al., 1995**).

Dans une méta-analyse de 25 études, il a été constaté qu'une augmentation de 50 % du Se dans le plasma ou les ongles des orteils était associée à une diminution de 24 % du risque de maladie coronarienne (**Flores-Mateo et al., 2006**). Dans une autre méta-analyse, les niveaux du Se présentaient une association inverse et en forme de U avec le risque de MCV. (**Zhang et al., 2016**). Egalement, l'analyse transversale de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES-) a fait état d'une relation en forme de U entre les taux de Se sériques et la mortalité cardiovasculaire (**Bleys et al., 2008**).

Nous avons observé une différence significative de l'activité enzymatique de la GPX3 entre les patients atteints et les témoins sains. Les sélénoprotéines présentent une hiérarchie dans leur expression. La répartition inégale du Se entre les sélénoprotéines signifie que la disponibilité limitée du Se peut entraîner une perte d'expression de certains membres de la famille GPX, la GPX3 et la GPX1 sont les plus sensibles aux niveaux bas du Se et donc leurs expressions sont réprimées en premier lieu (**Schomburg et Schweizer, 2009**). Nous suggérons que la GPX3 pourrait être régulée à la baisse en réponse à la carence en Se dans le groupe des malades.

Le pourcentage des diabétiques représentait 42,7 % des cas et la glycémie moyenne à jeun était de  $1,8 \pm 0,8$  g/l. La résistance à l'insuline est définie comme une diminution de la réponse des tissus à la stimulation de l'insuline (**Ormazabal et al., 2018**). L'IMC des cas ( $26,9 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>) indique que la population malade est en surpoids, le surpoids abdominal devrait être un facteur contribuant à la résistance à l'insuline (**Pavlyshyn et Kozak, 2019**). Dans notre étude la concentration moyenne du Se plasmatique des cardiopathes diabétiques est plus élevée que celle des non diabétiques. Des expériences sur des rats ont révélé que le Se pouvait augmenter l'activité de la protéine tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), une enzyme qui joue un rôle important dans la stimulation de la synthèse des acides gras et dans la régulation inverse de la signalisation de l'insuline dans le foie, ce qui pourrait entraîner une diminution de la sensibilité à l'insuline (**Mueller et al., 2008**). Les acides gras libres (AGL), également appelés acides gras non estérifiés, sont un facteur de risque de la résistance à l'insuline lorsqu'ils sont maintenus en permanence à un niveau élevé. Une élévation du taux d'AGL induit une résistance à l'insuline dans les muscles squelettiques et une augmentation de la synthèse des triglycérides (**Ye, 2013**). La résistance à l'insuline peut contribuer au développement des maladies cardiovasculaires en induisant un déséquilibre du métabolisme du glucose qui génère une hyperglycémie chronique qui, à son tour déclenche un stress oxydatif et provoque une réponse inflammatoire qui entraîne des lésions cellulaires (**Ormazabal et al., 2018**).

Nos données renforcent l'idée d'une interaction en forme de U entre le Se et le risque de l'HTA. Des résultats issus d'une étude de Vincenti et al suggèrent une relation directe entre l'exposition au Se et la pression artérielle dans un environnement à forte teneur en Se, dans laquelle des valeurs de pression artérielle élevées ont été décrites chez des personnes vivant dans des régions riches en Se (**Vincenti et al., 2019**). Dans la NHANES, le Se sérique était positivement corrélé avec la pression artérielle dans une population américaine avec un apport élevé en Se (**Laclaustra et al., 2009**).

Une relation positive entre un taux élevé de Se et l'HTA a également été décrite par Bastola et al dans leur analyse des participants à NHANES entre 2011 et 2016. Cette recherche a montré que des niveaux de Se sérique  $\geq 120$  µg/L étaient significativement associés à l'hypertension (OR = 1,46 ; IC à 95 % = 1,29-1,66). A un

taux de Se sérique > 150 µg/L, l'association avec l'HTA s'est renforcée (OR = 1,69 ; IC à 95 % = 1,32-2,17) (**Bastola et al., 2020**). D'autre part, des études épidémiologiques ont trouvé que les niveaux du Se étaient inversement associés à la pression artérielle et au risque de l'HTA (**Hu et al., 2017 ; Nawrot et al., 2007**).

La dyslipidémie est un facteur de risque majeur qui joue un rôle important dans le développement de la MCV athérosclérotique (**Munteanu et al., 2019**). Elle se caractérise par des taux anormaux de lipides et de lipoprotéines circulants et peut être divisée en quatre types : dyslipidémie à cholestérol total (CT) élevé, dyslipidémie à lipoprotéines de basse densité (LDL) élevé, dyslipidémie à triglycérides (TG) élevés, et dyslipidémie à cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) faible.

En accord avec nos résultats, le niveau du Se avait une relation en forme de U avec le niveau des TG (**Laclaustra et al., 2010**). Des niveaux élevés du Se ont été associés à des niveaux élevés du CT. Les concentrations sériques du Se étaient positivement associées au CT chez les adultes britanniques et Espagnols (**Stranges et al., 2009 ; Gonzalez-Estecha et al., 2017**), et chez les hommes Danois et Italiens (**Suadicani et al., 1992 ; Jossa et al., 1991**). Un niveau élevé du Se sérique est associé à des concentrations sériques élevées du CT et des TG chez les Chinois ruraux et les personnes âgées de Taiwan (**Yang et al., 2010**).

Nos résultats indiquent que le Se plasmatique est positivement associé au CT. Un statut plus élevé en Se et des niveaux élevés de CT ont également été constatés dans d'autres populations (**Ju et al., 2017 ; Stranges et al., 2009 ; Bleys et al., 2008**). En revanche certaines données ont montré qu'une carence en Se entraîne une augmentation du taux du CT plasmatique (**Benstoem et al., 2015 ; Huang et al., 2002**). Une étude randomisée, a rapporté qu'une supplémentation élevée en Se était effective non seulement pour diminuer les taux sériques de CT et de LDL, mais aussi pour augmenter le taux de HDL (**Rayman et al., 2011**).

Les résultats de notre étude ont démontré que la SePP et l'activité de la GPX3 étaient significativement liées aux évènements cardiovasculaires.

Il est bien établi que la SePP est un élément majeur du métabolisme du Se grâce à ses propriétés antioxydantes. Sa fonctionnalité peut être expliquée au niveau structurel ; le domaine N-terminal avec une seule Sec et qui est responsable de l'activité antioxydante de cette protéine, tandis que le domaine C-terminal contenant

neuf Sec agit comme transporteur du Se. Une diminution du niveau de la SePP entraîne divers dysfonctionnements liés au stress oxydatif (**Saito, 2019**). Les résultats de l'étude de Steinbrenner et al sur des cellules endothéliales humaines, suggèrent que la supplémentation en Se par la SePP prévient les dommages oxydatifs des cellules endothéliales humaines en restaurant l'expression et l'activité enzymatique de GPX (**Steinbrenner et al., 2006**).

De nombreuses études suggèrent que la GPX3 a un rôle préventif dans les MCV. L'étude de Buijsse et al indique que l'activité GPX3 est inversement corrélée à la mortalité due aux MCV, même dans la population américaine dont le taux en Se est élevé (**Buijsse et al., 2012**). Pastori et al ont démontré que la réduction de la GPX3 induite par l'âge était étroitement liée à l'apparition de maladies cardiaques (**Pastori et al., 2016**). Ce déclin pourrait être un facteur contribuant au risque de MCV et justifier le risque élevé chez les sujets âgés.

Il a été prouvé que le stress du RE dépendant du  $\text{Ca}^{2+}$  joue un rôle important dans diverses MCV (**Minamino et Kitakaze, 2010**). L'inhibition de l'expression de la GPX3 chez les poulets réduit la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cardiomyocytes en activant les canaux par lesquels le  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire entre dans l'environnement extracellulaire et en inhibant les canaux par lesquels le  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire entre dans la cellule. Cette perturbation de l'homéostasie du  $\text{Ca}^{2+}$  est combinée à un stress du RE dépendant du  $\text{Ca}^{2+}$  et une accumulation de ROS dans les cardiomyocytes, ce qui est cohérent avec le fait que la GPX3 joue un rôle antioxydant dans l'organisme (**Gong et al., 2020**). Cette même étude a démontré que l'inactivation de la GPX3 réduit significativement l'expression des gènes (Myl2, Myl3, Tnnt2, Tnnc1, Myh11 et Myh15) liés à la contraction du myocarde, ce qui démontre que l'inhibition de la GPX3 provoque un dysfonctionnement contractile du myocarde (**Gong et al., 2020**). La contraction du myocarde dépend de l'influx intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  car le réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes est peu développé et sa capacité de stockage de  $\text{Ca}^{2+}$  est faible. Lorsque le myocarde est excité, le  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire pénètre dans le cytoplasme. Un excès de  $\text{Ca}^{2+}$  déclenche la libération massive du  $\text{Ca}^{2+}$  stocké dans la citerne terminale du réticulum sarcoplasmique et augmente la concentration du  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique, ce qui provoque la contraction (**Cannell et al., 1995**). La relaxation cardiaque dépend d'une réduction de la concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$ . À la fin de la contraction myocardique, la différence de concentration inverse de la pompe à

$\text{Ca}^{2+}$  sur le SR pompe activement le  $\text{Ca}^{2+}$  du cytoplasme vers le SR, tandis que la membrane sarcoplasmique excrète le  $\text{Ca}^{2+}$  hors de la cellule ce qui entraîne une diminution de la concentration cytoplasmique de  $\text{Ca}^{2+}$  et une relaxation des cardiomyocytes (**Li *et al.*, 2009**).

### 3. Discussion générale

Les apports en Se recommandés varient considérablement en fonction des caractéristiques anthropométriques : poids corporel, âge, sexe, état de santé et principalement en fonction des régions géographiques (**dos Reis et al., 2017**). En raison de sa distribution variable dans l'environnement et de son double rôle, à la fois toxique et bénéfique pour la santé (**Ullah et al., 2018**), le Se devient un sujet de discussion majeur pour les scientifiques qui s'occupent des questions environnementales et sanitaires liées à ce micronutriment.

Les niveaux de Se dans le sol dépendent largement de la roche-mère à partir de laquelle ils sont formés, ce qui a donné lieu à un éventail de zones déficientes, adéquates et parfois toxiques à travers le monde (**Davy et Castellano, 2018**).

L'adaptation locale se produit lorsque, en raison d'un changement génétique, les individus d'une population ont une meilleure aptitude dans leur environnement local que ceux d'autres populations de la même espèce. Elle est due à la sélection naturelle qui diffère selon les populations et qui conduit à une différenciation génétique et phénotypique des populations (**Savolainen et al., 2013**) (**Rees et al., 2020**). L'adaptation locale a contribué de manière significative à la différenciation génétique des populations et les humains se sont adaptés localement à divers agents pathogènes, altitudes, températures ambiantes et régimes alimentaires (**Rees et al., 2020**). Les micronutriments sont des cibles typiques de l'adaptation locale du régime alimentaire, en particulier dans les variantes régulatrices qui maintiennent l'homéostasie des micronutriments (**Engelken et al., 2015**). Certaines populations africaines vivant dans des environnements pauvres en iode ont pu s'adapter aux carences en iode dans leur environnement (**Lopez Herraiez, et al., 2009**). De même l'adaptation visant à prolonger l'expression de la lactase à l'âge adulte s'est produite dans les populations africaines et européennes (**Tishkoff et al., 2007**). Les conséquences fonctionnelles des variants génétiques à l'origine de ces adaptations ne sont pas claires mais les fréquences de population et la fonction de certains semblent compatibles avec une adaptation à de faibles niveaux de micronutriments alimentaires (**White, et al., 2015**).

Étant donné qu'un apport adéquat en Se est essentiel pour la santé, et que ses niveaux dans l'alimentation varient considérablement dans le monde, on peut suggérer

que les gènes liés au Se sont des candidats pour avoir connu une adaptation aux niveaux locaux de Se. Par exemple, l'iodothyronine déiodinase 2, une oxydoréductase qui catalyse la conversion de l'hormone T4 dépendante de l'iode en sa forme active T3 dans la thyroïde, présente une substitution de la Thr en Ala (rs225014) avec une forte différenciation de population dans les populations d'Asie orientale. Les individus homozygotes pour l'allèle Ala présentent une activité enzymatique significativement plus faible (**Canani et al., 2005**). D'autre part la GPX1, une enzyme antioxydante qui réduit le peroxyde d'hydrogène, protégeant ainsi les cellules des dommages oxydatifs, présente une substitution d'acide aminé Pro en Leu (rs1050450) et un SNP non codant A en G (rs3811699) dans la région promotrice dans de nombreuses populations d'Asie orientale. Il est intéressant de noter que l'allèle Leu, dont la fréquence est plus faible en Asie de l'Est que dans le reste du monde, entraîne une activité GPX1 inférieure de 40 % à celle de l'allèle Pro ancestral (**Hamanishi et al., 2004**). De plus, il a été démontré dans la même étude que l'allèle G (rs3811699) confère une diminution de 25 % de l'activité transcriptionnelle et se trouve à des fréquences plus faibles en Asie de l'Est qu'ailleurs (**Hamanishi et al., 2004**). Cette prédominance des allèles ancestraux à ces loci, avec une activité transcriptionnelle et une activité enzymatique plus élevées, pourrait refléter une adaptation aux faibles niveaux de Se dans une grande partie de la région (**White et al., 2015**). Il semble donc probable que ces signaux de sélection positive reflètent l'adaptation aux niveaux de Se dans l'environnement.

Les besoins totaux en Se sont assurés à partir de différents types d'aliments ; la teneur en Se est généralement limitée aux protéines dans les tissus animaux et végétaux. Par conséquent, les meilleures origines de Se concernant les aliments décrits sont la viande, les céréales et les poissons, car ces aliments sont riches en protéines (**Ullah et al., 2018**).

D'après les résultats de notre étude les céréales représentent la principale source de Se. Nous avons constaté une fluctuation du statut sélénié dans notre population, cette fluctuation est la conséquence d'importations incontrôlées de céréales. En Algérie, avant 2006, les importations céréalières étaient majoritairement du Canada (région sélénière). En 2007, l'importation a eu lieu à partir de plusieurs pays tels que ; le Mexique, les USA, la Pologne, la Bulgarie, la Russie, l'Allemagne et principalement de la France. Les pays de l'Europe de l'Est ainsi que la France sont

connus pour la faible teneur du sol en Se (**Simonoff et Simonoff, 1991**). Pendant cette période, nous avons remarqué une chute des concentrations de Se du sang total ( $206,7 \pm 18,0 \mu\text{g/L}$ ) (**Benamer et al., 2006**) pour atteindre une moyenne de  $85,7 \pm 21,6 \mu\text{g/L}$  (**Dennouni-Medjati et al., 2012**). Depuis 2009, l'importation a lieu presque exclusivement à partir de la France (informations recueillies auprès du ministère du commerce). Depuis l'année 2015, l'Algérie s'est orientée de plus en plus vers la diversification de ses fournisseurs ; l'Argentine, le Canada et les USA sont entrés en compétition et la mauvaise récolte de blé lors de la campagne 2016/2017 s'est traduite par un recul des ventes de blé français, mais aussi des autres fournisseurs européens (**Bessaoud et al., 2019**). Ce changement de source d'importation s'est reflété dans le taux plasmatique du Se et nous constatons une augmentation de ce dernier qui était de  $68,1 \pm 16,4 \mu\text{g/L}$  (**Dennouni-Medjati et al., 2015**) par rapport à celui enregistré dans notre étude  $91,9 \pm 18,3 \mu\text{g/L}$ . Ces fluctuations en apport sélénisé seraient susceptibles d'affecter les facultés d'adaptation des populations à des niveaux bas de Se comme ceci a été mentionné plus haut.

Le statut sélénisé des personnes est fondamentalement affecté par sa teneur et sa disponibilité dans les sols pour les cultures alimentaires. Wu et al ont étudié les régions voisines riches et pauvres en Se des deux comtés chinois : Ziyang et Ningshan, où les concentrations moyennes de Se dans le sol étaient respectivement de 4-33 mg/kg et de 0,17 mg/kg. Cette différence s'est directement traduite dans les concentrations sanguines de Se des agriculteurs vivant dans ces régions, les sujets de Ziyang affichant une concentration moyenne de  $103,6 \mu\text{g/L}$  (79,7 ; 135,9) contre les agriculteurs de la région de Ningshan, qui n'avaient en moyenne que  $57,4 \mu\text{g/L}$  (39,4 ; 82,1) (**Wu et al., 2015**). La distribution de la maladie de Keshan en Chine a révélé la faible disponibilité de Se dans les sols pour les cultures tandis qu'un apport élevé a été retrouvé dans la région d'Enshi dans des conditions de sélénose (**Huang et al., 2013**).

L'étude cas-témoins a montré que le statut sélénisé des cardiopathes est significativement faible ; la prévalence du déficit en Se est plus importante chez les cardiopathes par rapport aux témoins et les concentrations plasmatiques sont significativement plus faibles chez les sujets malades. Une diminution des niveaux de Se, selon le degré de la carence, influence en diminuant l'expression des sélénoprotéines notamment celles qui sont plus sensibles aux niveaux bas de Se comme la GPX3. Par conséquent, le risque de l'attente des pathologies liées au

métabolisme et statut en Se augmente tel qu'il est trouvé dans notre étude logistique sur les MCV.

Ces résultats sont corroborés par la corrélation trouvée entre une activité GPX3 diminuée et la thrombose artérielle. La GPX3 est la principale enzyme antioxydante du plasma, qui contrôle le tonus vasculaire et les propriétés thrombotiques de l'endothélium vasculaire (**Takebe et al., 2002**). La déficience en GPX3 altère le métabolisme des ROS, entraînant un état pro-thrombotique et un dysfonctionnement vasculaire, et favorise la thrombose artérielle dépendant des plaquettes. Cette relation de causalité entre le déficit en GPX3 et la thrombose plaquettaire a été abordée par Jin et al, qui ont développé des modèles de souris déficientes en GPX3 avec des syndromes de thrombose artérielle et d'AVC (**Jin et al., 2011**).

La SePP provient principalement des hépatocytes, c'est le principal transporteur du Se vers les organes cibles, elle réduit le stress oxydatif des tissus, à la fois directement par sa fonction antioxydante et en délivrant le Se aux sélénoprotéines protectrices (**Burk et Hill, 2015 ; Steinbrenner et Sies, 2009**). Dans une étude sur le risque de MCV, le premier quintile où les concentrations de la SePP étaient les plus faibles était lié au risque de mortalité cardiovasculaire le plus élevé et de premier évènement cardiovasculaire dans une population suédoise (**Schomburg et al., 2019**). Ces données sont cohérentes avec les résultats de notre modèle prédictif qui montre le rôle de la SePP dans la prévention du risque des MCV.

Aujourd'hui, l'absence de données quantitatives comparables sur les niveaux de Se dans les sols et les aliments en Algérie entrave la corrélation du statut sélénié de l'homme avec les données génétiques. Une base de données serait d'une immense importance pour représenter les niveaux optimaux de Se dans les échantillons environnementaux en relation avec la santé humaine.

## *Conclusion et perspectives*

Notre étude a évalué le statut en Se par une analyse complète incluant le comportement alimentaire ainsi que les biomarqueurs du Se dans l'ouest de l'Algérie. De toutes les analyses qui ont été effectuées dans la population étudiée, il apparaît que le statut en Se est à un niveau acceptable.

L'apport en Se alimentaire est conforme à l'AJR mais il n'est pas significativement corrélé au Se plasmatique ou aux sélénoprotéines étudiées. Plusieurs facteurs peuvent influencer la biodisponibilité du Se : la concentration dans le sol, les sources alimentaires (plantes ou animaux), les formes chimiques, l'absorption et la distribution. Le polymorphisme génétique peut être aussi impliqué dans l'expression des sélénoprotéines et l'optimisation du statut en Se.

Une concentration sérique totale du Se de l'ordre de 70 µg/L est connue pour indiquer une expression sub-optimale des sélénoprotéines circulantes, y compris les glutathion peroxydases et la SePP. La saturation de la SePP nécessite des apports en Se plus élevés que ceux nécessaires à la saturation de GPX1 ou GPX3, la SePP est donc considéré comme le biomarqueur protéique du statut en Se le plus approprié.

Dans notre population le niveau du Se plasmatique est supérieur au seuil de carence, mais inférieur à la concentration permettant la saturation du SePP, la corrélation positive et significative entre le Se plasmatique et le niveau de SePP en est la preuve.

Cette étude a révélé que des concentrations élevées de SePP sont associées à l'HTA. Sur la base de nos résultats ainsi que ceux des autres recherches, on peut affirmer que la pathophysiologie de l'HTA est affectée par la SePP. Par conséquent, la concentration sérique de SePP peut être plus qu'un biomarqueur du statut en Se et servir pour le diagnostic chez les patients souffrant d'HTA. Il est également intéressant de spéculer sur les possibilités de la relier non seulement à l'HTA, mais aussi à d'autres événements physiologiques et/ou pathologiques.

L'apport nécessaire pour atteindre un statut en Se susceptible de fournir une protection optimale contre les maladies liées à une carence en Se est inconnu, mais une interaction en forme de U entre les risques ou les bienfaits pour la santé et le statut en Se est largement acceptée. Notre étude, en accord avec d'autres travaux a pu

établir une association non linéaire (en forme en U) avec deux importants facteurs contribuant à l'atteinte cardiovasculaire : la pression artérielle et le profile lipidique.

La GPX3 joue un rôle dans la défense antioxydante en générale et dans la protection du système cardiovasculaire en particulier, cependant sa sensibilité aux déficits en Se pourrait altérer la fonction de ce dernier. Comme les niveaux et l'activité de la GPX3 peuvent être facilement mesurés dans le plasma, ils peuvent servir d'indicateur à large spectre.

Les conclusions de cette étude et l'explicitation de ses limites nous permettent de dégager les perspectives quant à la suite à donner à ce travail :

- Comme l'alimentation dans notre population est basée principalement sur des produits d'origine végétale, il serait nécessaire de déterminer la teneur en Se dans le sol (principale source du Se).
- Etablissement d'une table de composition alimentaire propre à la population algérienne pour une estimation plus précise des apports nutritionnels.
- La nécessité d'analyses plus approfondies sur un échantillon plus important de la population algérienne, afin de confirmer les résultats obtenus.
- Il semblerait intéressant que le travail sur le statut sélénié soit enrichi par des études fonctionnelles du polymorphisme des gènes des sélénoprotéines qui aideront à donner l'identité génétique de la population et à clarifier leur rôle dans les maladies cardiovasculaires.

*Références*  
*bibliographiques*

**A**

Allamand, V *et al.*, (2006). A single homozygous point mutation in a 3'untranslated region motif of selenoprotein N mRNA causes SEPNI-related myopathy. *EMBO Reports*.

Almondes, K. G *et al.*, (2018). Redox balance of healthy Brazilian adults is associated with GPX1 Pro198Leu and -602 A/G polymorphisms, selenium status, anthropometric and lifestyle parameters. *Food & Function*, 9(10), 5313-5322.

Al-Othman, A. M., (2012). Daily intake of selenium and concentrations in blood of residents of Riyadh City, Saudi Arabia. *Environmental Geochemistry and Health*, 34(4), 417–431.

Arafa, M. A., Waly, M. I., Jriesat, S., Al Khafajei, A., Sallam, S., (2011). Dietary and lifestyle characteristics of colorectal cancer in Jordan: a case-control study, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 12(8), 1931–1936.

Attar, T., Ferrah, N., Medjati, N., Reguig, A., Harek, Y., Larabi, L., (2015). Serum concentration of selenium among healthy adult in the west of Algeria. *Der Pharma Chemica*. 7(8), 102-104.

Azouaou-toualbi, L *et al.*, (2021). Oxidative stress in patients with chronic renal failure and cardiovascular complications. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(1).

**B**

Barros, SÉdeL *et al.*, (2020). Relationship between selenium status and biomarkers of oxidative stress in Crohn's disease. *Nutrition*, 110762.

Bastola, M. M., Locatis, C., Maisiak, R., Fontelo, P., (2020). Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011–2016). *BMC Cardiovascular Disorders*, 20(1):45.

Baudin, B., (2014). Malnutrition et sous-alimentation. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014(466), 25–37.

Bellinger, F. P., Raman, A. V., Reeves, M. A., Berry, M. J., (2009). Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochemical Journal*, 422(1), 11–22.

Benamer, S., Aberkane, L., Benamar, M. A., (2006). Study of Blood Selenium Level in Thyroid Pathologies by Instrumental Neutron Activation Analysis. *Instrumentation Science & Technology*, 34(4), 417–423.

Benstoem, C *et al.*, (2015). Selenium and Its Supplementation in Cardiovascular Disease—What do We Know? *Nutrients*, 7(5), 3094-118.

- Bermano, G *et al.*, (2007). Evidence that a polymorphism within the 3'UTR of glutathione peroxidase 4 is functional and is associated with susceptibility to colorectal cancer. *Genes & Nutrition*, 2(2), 225–232.
- Berthold, H. K., Michalke, B., Krone, W., Guallar, E., Gouni-Berthold, I., (2012). Influence of serum selenium concentrations on hypertension. *Journal of Hypertension*, 30(7), 1328–1335.
- Bessaoud, O., Pellissier, J. P., Rolland, J. P., Khechimi, W., (2019). Rapport de synthèse sur l'agriculture en Algérie. CIHEAM-IAMM. pp.82. fihal-02137632ff.
- Bleys, J *et al.*, (2008). Serum selenium and serum lipids in US adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 416–423.
- Bleys, J., Navas-Acien, A., Guallar, E., (2008). Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Archives of Internal Medicine*, 168(4), 404-410.
- Bocca, B *et al.*, (2011). Assessment of reference ranges for blood Cu, Mn, Se and Zn in a selected Italian population. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25(1), 19–26.
- Bollati, V and Baccarelli, A., (2010). Environmental epigenetics. *Heredity*, 105(1), 105–112.
- Brigelius-Flohé, R., (2006). Glutathione peroxidases and redox-regulated transcription factors. *Biological Chemistry*, 387(10/11).
- Brigelius-Flohé, R., (2018). Selenium in Human Health and Disease: An Overview. *Selenium*, 3–26.
- Brozmanová, J., Mániková, D., Vlčková, V., Chovanec, M., (2010). Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Archives of Toxicology*, 84(12), 919–938.
- Buijsse, B *et al.*, (2012). Low Serum Glutathione Peroxidase Activity Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality in Individuals with Low HDLc's. *PLoS ONE*, 7(6), e38901.
- Burk, R. F and Hill, K. E., (2009). Selenoprotein P—Expression, functions, and roles in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(11), 1441–1447.
- Burk, R. F., Hill, K. E., (2015). Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annual Review of Nutrition*, 35(1), 109–134.
- Burk, R. F., Hill, K. E., (2009). Selenoprotein P—Expression, functions, and roles in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(11), 1441–1447.

C

Canani, L. H *et al.*, (2005). The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(6), 3472-3478.

Cannell, M., Cheng, H., Lederer, W., (1995). The control of calcium release in heart muscle. *Science*, 268(5213), 1045–1049.

Carvalho, R. F *et al.*, (2015). The association of selenium status with thyroid hormones and anthropometric values in dyslipidemic patients, *Nutrición Hospitalaria*, 31(4), 1832-1838.

Castiglione, D *et al.*, (2018). Dietary Micronutrient and Mineral Intake in the Mediterranean Healthy Eating, Ageing, and Lifestyle (MEAL) Study. *Antioxidants*, 7(7), 79.

Chareonrungrueangchai, K., Wongkawinwoot, K., Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., (2020). Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. *Nutrients*, 12(4), 1088.

Chen, J., (2012). An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr*, 21(3), 320-6.

Cheng, W-H and Lei, XG., (2017). Selenium. Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals, 449–461.

Christensen, K., Werner, M., Malecki, K., (2015). Serum selenium and lipid levels: Associations observed in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2012. *Environmental Research*, 140, 76–84.

Chung, S. S *et al.*, (2008). Glutathione Peroxidase 3 Mediates the Antioxidant Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor in Human Skeletal Muscle Cells. *Molecular and Cellular Biology*, 29(1), 20–30.

Combs, G. F *et al.*, (2011). Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutrition Journal*, 10(1).

Cominetti, C *et al.*, (2011). Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. *Nutrition*, 27(9), 891–896.

Cooper, M. L *et al.*, (2008). Interaction between Single Nucleotide Polymorphisms in Selenoprotein P and Mitochondrial Superoxide Dismutase Determines Prostate Cancer Risk. *Cancer Research*, 68(24), 10171–10177.

Cox, D. G., Hankinson, S. E., Kraft, P., Hunter, D. J., (2004). No Association between GPX1 Pro198Leu and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(11).

Croitoru, C *et al.*, (2019). GUIDE DE BONNES PRATIQUES : Nutrition rationnelle, la sûreté alimentaire et le changement de comportement alimentaire. L'Agence Universitaire de la Francophonie Université d'État de Médecine et Pharmacie „Nicolae Testemitanu”.

## D

Davy, T., Castellano, S., (2018). The genomics of selenium: Its past, present and future. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 1862(11), 2427-2432.

de Lorgeril, M *et al.*, (2001). Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of Se in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 3(6), 661–669.

de Lorgeril, M., Salen, P., (2006). Selenium and antioxidant defenses as major mediators in the development of chronic heart failure. *Heart Fail. Rev*, 11(1), 13-7.

Decharatchakul, N *et al.*, (2020). Association of combined genetic variations in SOD3, GPX3, PON1, and GSTT1 with hypertension and severity of coronary artery disease. *Heart and Vessels*, 35, 918–929.

Dennouni-Medjati, N., Dali-Sahi, M., Harek, Y., (2015). Selenium status of healthy adults from the West of Algeria. Posters-Accepted Abstracts: Health Care: Current Reviews. November 09-10, 2015; Dubai, UAE.

Dennouni-Medjati, N., Harek, Y., Attar, T., Larabi, L., (2012). Whole Blood Selenium Levels in Healthy Adults from the West of Algeria. *Biol Trace Elem Res*, 147(1-3), 44–48.

Dennouni-Medjati, N., Harek, Y., Tarik, A., Lahcene, L., (2011). Whole Blood Selenium Levels in Healthy Adults from the West of Algeria. *Biological Trace Element Research*, 147(1-3), 44–48.

Di Giuseppe, R., (2017). Circulating selenoprotein P levels in relation to MRI-derived body fat volumes, liver fat content, and metabolic disorders. *Obesity*, 25(6), 1128–1135.

Donadio, J. L *et al.*, (2018). Genetic variants in selenoprotein genes modulate biomarkers of selenium status in response to Brazil nut supplementation (the SU.BRA.NUT study). *Clinical Nutrition*.

Donadio, J. L. S., Duarte, G. B. S., Borel, P., Cozzolino, S. M. F., Rogero, M. M., (2021). The influence of nutrigenetics on biomarkers of selenium nutritional status. *Nutrition Reviews*, 79(11), 1259-1273.

Donadio, J., Guerra-Shinohara, E., Rogero, M., Cozzolino, S. (2016). Influence of Gender and SNPs in GPX1 Gene on Biomarkers of Selenium Status in Healthy Brazilians. *Nutrients*, 8(5), 81.

dos Reis, A. R. *et al.*, (2017). Overview of selenium deficiency and toxicity worldwide: affected areas, selenium-related health issues, and case studies. *In Selenium in plants*, 209-230.

Dumont, E., Vanhaecke, F., Cornelis, R., (2006). Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385(7), 1304–1323.

### E

Engelken, J. *et al.*, (2015). Signatures of Evolutionary Adaptation in Quantitative Trait Loci Influencing Trace Element Homeostasis in Liver. *Molecular Biology and Evolution*, 33(3), 738–75.

### F

F. Combs, Jr., G., (2015). Biomarkers of Selenium Status. *Nutrients*, 7(4), 2209–2236.

Fairweather-Tait, S. J., Collings, R., Hurst, R., (2010). Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1484S–1491S.

Fetissov, S. O., Petit, A., Déchelotte, P., (2009). Physiopathologie de l'anorexie liée à l'âge. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 23(3), 118–123.

Filippini, T. *et al.*, (2018). Diet composition and serum levels of selenium species: A cross-sectional study. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 482–490.

Finley, J. W., (2006). Bioavailability of Selenium from Foods. *Nutrition Reviews*, 64(3), 146–151.

Flohé, L. and Günzler, W. A., (1984). Assays of glutathione peroxidase. *Oxygen Radicals in Biological Systems*, 114–120.

Flohé, L., (2009). The labour pains of biochemical selenology: The history of selenoprotein biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(11), 1389–1403.

Flores-Mateo, G., Navas-Acien, A., Pastor-Barriuso, R., Guallar, E., (2006). Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 84(4), 762-73.

Food and nutrition Board, National Academy of Sciences-National Research Council (US), (1989). Recommended Dietary Allowance, 10th Edition .

Forgione, M. A., (2002). Heterozygous Cellular Glutathione Peroxidase Deficiency in the Mouse: Abnormalities in Vascular and Cardiac Function and Structure. *Circulation*, 106(9), 1154–1158.

Forsberg, L *et al.*, (2000). Phenotype Determination of a Common Pro-Leu Polymorphism in Human Glutathione Peroxidase 1. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 26(5), 423–426.

Fournier, T., Poulain, J. P., (2018), « Epigénétique et alimentation », in Poulain J-P (dir.), Dictionnaire des cultures alimentaires, Paris, PUF, p. 516-521.

Francesconi, K. A., (2004). Selenium Metabolites in Urine: A Critical Overview of Past Work and Current Status. *Clinical Chemistry*, 50(12), 2240–2253.

## G

Gong, Y., Yang, J., Cai, J., Liu, Q., Zhang, Z., (2020). Selenoprotein Gpx3 knockdown induces myocardial damage through Ca<sup>2+</sup> leaks in chickens. *Metallomics*.

Gonzalez-Estecha, M., *et al.*, (2017). Relationship between serum selenium, sociodemographic variables, other trace elements and lipid profile in an adult Spanish population. *J Trace Elem Med Biol*, 43, 93-105.

Gruson, E., Romon, M., (2007). Méthodologie des enquêtes alimentaires. 42(5), 276–284.

## H

Hamanishi, T *et al.*, (2004). Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 53(9), 2455- 2460.

Hambali, Z *et al.*, (2011). Oxidative stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure patients. *Indian Journal of Nephrology*, 21(1), 21-25.

Hambidge, M., (2003). Biomarkers of Trace Mineral Intake and Status. *The Journal of Nutrition*, 133(3), 948S–955S.

Hao, Y *et al.*, (2011). Association of tag SNPs of GPx-3 with essential hypertension in rural Han Chinese in Fuxin, Liaoning, China. *Chin Med J (Engl)*, 124(14), 2113-6.

Hatfield, D. L., Carlson, B. A., Xu, X., Mix, H., Gladyshev, V. N., (2006). Selenocysteine Incorporation Machinery and the Role of Selenoproteins in

Development and Health. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 97–142.

Hays, S. M., Macey, K., Nong, A., Aylward, L. L., (2014). Biomonitoring Equivalents for selenium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 70(1), 333–339.

Henríquez-Hernández, LA *et al.*, (2018). Pattern of blood concentrations of 47 elements in two populations from the same geographical area but with different geological origin and lifestyles: Canary Islands (Spain) vs. Morocco. *Science of The Total Environment*, 636, 709–716.

Hoeflich, J *et al.*, (2010). The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *British Journal of Nutrition*, 104(11), 1601–1604.

Hu, X. F., Eccles K. M., Chan, H. M., (2017). High selenium exposure lowers the odds ratios for hypertension, stroke, and myocardial infarction associated with mercury exposure among Inuit in Canada. *Environ Int*, 102, 200–206.

Huang, K., Liu, H., Chen, Z., Xu, H., (2002). Role of selenium in cytoprotection against cholesterol oxide-induced vascular damage in rats. *Atherosclerosis*, 162(1), 137–44.

Huang, Y *et al.*, (2013). Daily dietary selenium intake in a high selenium area of Enshi, China. *Nutrients*, 5(3), 700–710.

Huang, Z., China, PR., Hoffmann, PR., (2013). The role of dietary selenium in inflammation and immunity. *Diet, Immunity and Inflammation*, 157–192.

Hurst, R *et al.*, (2010). Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 923–931.

Hurst, R *et al.*, (2013). EURRECA—Estimating Selenium Requirements for Deriving Dietary Reference Values. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(10), 1077–1096.

Hybsier, S *et al.*, (2017). Sex-specific and inter-individual differences in biomarkers of selenium status identified by a calibrated ELISA for selenoprotein P. *Redox Biology*, 11, 403–414.

## J

Jablonska, E *et al.*, (2009). Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. *European Journal of Nutrition*, 48(6), 383–386.

Jin, R. C *et al.*, (2011). Glutathione peroxidase-3 deficiency promotes platelet-dependent thrombosis in vivo. *Circulation*, 123(18), 1963–1973.

Joseph, J., Loscalzo, J., (2013). Selenistasis: epistatic effects of selenium on cardiovascular phenotype. *Nutrients*, 5(2), 340–358.

Jossa, F., *et al.*, (1991). Serum selenium and coronary heart disease risk factors in southern Italian men. *Atherosclerosis*, 87(2-3), 129-34.

Ju, W *et al.*, (2017). Relationship between higher serum selenium level and adverse blood lipid profile. *Clinical Nutrition*, 37(5), 1512-1517.

## K

Karaouzene, N. S *et al.*, (2019). Interrelations between inflammatory and oxidative stress biomarkers in obese women with two complications (hypertension, diabetes). *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, 26(2), 129-143.

Karkhah, A., Karkhah, M. R., Ghadimi, R., (2017). An Overview on the Role of Nutrition and Food Groups in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *J Babol Univ Med Sci*, 19(3), 66-73.

Kasaikina, M. V., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N., (2012). Understanding selenoprotein function and regulation through the use of rodent models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(9), 1633–1642.

Kazi Tani, L. S., Dennouni-Medjati, N., Toubhans, B., Charlet, L., (2020). Selenium Deficiency—From Soil to Thyroid Cancer. *Applied Sciences*, 10(15), 5368.

Kieliszek, M., (2019). Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules*, 24(7), 1298.

Kieliszek, M., Błażejczak, S., (2013). Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*, 29(5), 713–718.

Kieliszek, M., Błażejczak, S., (2016). Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*, 21(5), 609.

Kikuchi, N *et al.*, (2018). Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: A Possible Novel Therapeutic Target. *Circulation*, CIRCULATIONAHA.117.033113.

Kim, H-J *et al.*, (2017). Determination of Trace Metal Levels in the General Population of Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(7), 702.

Kipp, A.P *et al.*, (2015). Revised reference values for selenium intake. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 32, 195–199.

Kobayashi, Y *et al.*, (2002). Selenosugars are key and urinary metabolites for selenium excretion within the required to low-toxic range. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(25), 15932–15936.

Kryukov, G. V., (2003). Characterization of Mammalian Selenoproteomes. *Science*, 300(5624), 1439–1443.

Kuzuya, M., Ando, F., Iguchi, A., Shimokata, H., (2008). Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), 1939–1944.

## L

Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N., (2014). Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiological Reviews*, 94(3), 739–777.

Laclaustra, M., Navas-Acien, A., Stranges, S., Ordovas, J. M., Guallar, E., (2009). Serum Selenium Concentrations and Hypertension in the US Population. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2(4), 369–376.

Laclaustra, M., Stranges, S., Navas-Acien, A., Ordovas, J. M., Guallar, E., (2010). Serum selenium and serum lipids in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Atherosclerosis*, 210(2), 643–648.

Lamarche, J., Ronga, L., Szpunar, J., Lobinski, R., (2021). Characterization and Quantification of Selenoprotein P: Challenges to Mass Spectrometry. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6283.

Latrèche, L., Jean-Jean, O., Driscoll, D. M., Chavatte, L., (2009). Novel structural determinants in human SECIS elements modulate the translational recoding of UGA as selenocysteine. *Nucleic Acids Research*, 37(17), 5868–5880.

Lazard, M., Dauplais, M., Blanquet, S., Plateau, P., (2017). Recent advances in the mechanism of selenoamino acids toxicity in eukaryotic cells. *Biomolecular Concepts*, 8(2).

Leopold, J. A., Loscalzo, J., (2009). Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, 47(12), 1673-706.

Letsiou, S *et al.*, (2014). Gender-specific distribution of selenium to serum selenoproteins: Associations with total selenium levels, age, smoking, body mass index, and physical activity. *BioFactors*, 40(5), 524–535.

Lewin, M. H *et al.*, (2002). Selenium supplementation acting through the induction of thioredoxin reductase and glutathione peroxidase protects the human endothelial cell line EAhy926 from damage by lipid hydroperoxides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1593(1), 85–92.

Li, Y., Díaz, M. E., Eisner, D. A., O'Neill, S., (2009). The effects of membrane potential, SR Ca<sup>2+</sup> content and RyR responsiveness on systolic Ca<sup>2+</sup> alternans in rat ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 587(6), 1283–1292.

Lobanov, A. V., Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N., (2009). Eukaryotic selenoproteins and selenoproteomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(11), 1424–1428.

Lopez Herraez, D *et al.*, (2009). Genetic variation and recent positive selection in worldwide human populations: evidence from nearly 1 million SNPs. *PLoS One* 4:e7888.

Loukidi, B *et al.*, (2015). Thrombosis factors and oxidant/antioxidant markers in obese and hypertensive women during pregnancy. *Blood Pressure*, 24(4), 242–249.

### M

Maiti, B *et al.*, (2009). A mutation in the SEPNI selenocysteine redefinition element (SRE) reduces selenocysteine incorporation and leads to SEPNI-related myopathy. *Human Mutation*, 30(3), 411–416.

Malling, T. H *et al.*, (2009). Sex determines the influence of smoking and gene polymorphism on glutathione peroxidase activity in erythrocytes. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 69(2), 295–302.

Mehl, S *et al.*, (2019). Cross-sectional analysis of trace element status in thyroid disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 126430.

Méplan, C *et al.*, (2009). Relative Abundance of Selenoprotein P Isoforms in Human Plasma Depends on Genotype, Se Intake, and Cancer Status. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(11), 2631–2640.

Méplan, C *et al.*, (2007). Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the SELGEN study). *The FASEB Journal*, 21(12), 3063–3074.

Méplan, C *et al.*, (2008). Functional effects of a common single-nucleotide polymorphism (GPX4c718t) in the glutathione peroxidase 4 gene: interaction with sex. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(4), 1019–1027.

Meplan, C *et al.*, (2010). Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 31(6), 1074–1079.

Merzouk, S *et al.*, (2003). Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with multiple complications. *Gen. Physiol. Biophys.*, 22 (1), 15–27.

Millán Adame, E., (2012). Deficient selenium status of a healthy adult Spanish Population. *Nutr Hosp.* 27(2), 524–528.

Minamino, T., Kitakaze, M., (2010). ER stress in cardiovascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48(6), 1105–1110.

Moschos, M. P., Marchaluk, E., Thorling, EB., Åkesson, B., (1997). Variation in selenoprotein P concentration in serum from different European regions. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(5), 485.

Mueller, A.S *et al.*, (2009). Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B by manipulation of dietary selenium affects the triglyceride concentration in rat liver. *Journal of Nutrition*, 138(12), 2328-36.

Munteanu, M.A *et al.*, (2019). What is new regarding the treatment of dyslipidemia in the 2019 European Society of Cardiology Guidelines? *Arch Balk Med Union*, 54(4), 749-752.

## N

Navarro-Alarcon, M., Cabrera-Vique, C., (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment*, 400(1-3), 115–141.

Navarro-Alarcón, M., López-García de la Serrana, H., Pérez-Valero, V., López-Martínez, C., (1999). Serum and Urine Selenium Concentrations in Patients with Cardiovascular Diseases and Relationship to Other Nutritional Indexes. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 43(1), 30–36.

Nawrot, T. S *et al.*, (2007). Blood pressure and blood selenium: a cross-sectional and longitudinal population study. *Eur Heart J*, 28(5), 628-33.

Nève, J., (1996). Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Risk*, 3(1), 42–47.

Nirgude, S., Choudhary, B., (2020). Insights into the role of GPX3, a highly efficient plasma antioxidant, in cancer. *Biochemical Pharmacology*, 114365.

## O

Olson, G. E *et al.*, (2007). Apolipoprotein E Receptor-2 (ApoER2) Mediates Selenium Uptake from Selenoprotein P by the Mouse Testis. *Journal of Biological Chemistry*, 282(16), 12290–12297.

Olza, J *et al.*, (2017). Reported Dietary Intake and Food Sources of Zinc, Selenium, and Vitamins A, E and C in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*, 9(7), 697.

Ormazabal, V *et al.*, (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122.

**P**

Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academies Press (US): Washington, DC, USA, 2000; ISBN 0-309-06949-1.

Pastori, D *et al.*, (2016). Aging-Related Decline of Glutathione Peroxidase 3 and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), e003682.

Pavlyshyn, H., Kozak, K., (2019). The role of multiple regression analysis in prediction of insulin resistance in overweight and obese children. *Arch Balk Med Union*, 54(3), 514-521.

Pawluk, H., Pawluk, R., Robaczewska, J., Kędziora-Kornatowska, K., Kędziora, J., (2017). Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. *Redox Report*, 22(6), 542–546.

Persson Moschos, M., (2000). Selenoprotein P. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57(13), 1836–1845.

Popolo, A *et al.*, (2013). Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radical Research*, 47(5), 346–356.

**R**

Rasmussen, L. B *et al.*, (2009). Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes – 8-year followup. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23(4), 265–271.

Rayman, M. P., (2019). Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones*, 19(1), 9-14.

Rayman, M. P *et al.*, (2011). Effect of Supplementation With High-Selenium Yeast on Plasma Lipids. *Annals of Internal Medicine*, 154(10), 656-65.

Rees, J. S., Castellano, S., Andrés, A. M., (2020). The Genomics of Human Local Adaptation. *Trends Genet*, 36(6), 415-428.

Renner, R., (1999). US Focus. *Journal of Environmental Monitoring*, 1(4), 67N–68N.

Rocha, A. V *et al.*, (2016). GPX1 Pro198Leu polymorphism and GSTM1 deletion do not affect selenium and mercury status in mildly exposed Amazonian women in an urban population. *Science of The Total Environment*, 571, 801–808.

**S**

Safaralizadeh, R., (2005). Serum concentration of Selenium in healthy individuals living in Tehran. *Nutrition Journal*, 4(1).

Saito, Y., (2019). Selenoprotein P as a significant regulator of pancreatic  $\beta$  cell function. *The Journal of Biochemistry*, 167(2), 119-124.

Saito, Y., (2020). Selenoprotein P as an in vivo redox regulator: disorders related to its deficiency and excess. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 66(1), 1–7.

Salvini, S *et al.*, (1995). Plasma levels of the antioxidant selenium and risk of MI among US physicians. *Am J Cardiol*, 76(17), 1218-21.

Santhosh Kumar, B., Priyadarsini, K. I., (2014). Selenium nutrition: How important is it? *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(2), 333–341.

Savolainen, O., Lascoux, M., Merilä, J., (2013). Ecological genomics of local adaptation. *Nat Rev Genet*, 14(11), 807-20.

Schoenmakers, E *et al.*, (2010). Mutations in the selenocysteine insertion sequence–binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 120(12), 4220–4235.

Schomburg, L *et al.*, (2009). Selenium Supplementation Fails to Correct the Selenoprotein Synthesis Defect in Subjects with SBP2 Gene Mutations. *Thyroid*, 19(3), 277–281.

Schomburg, L *et al.*, (2019). Selenoprotein-P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death. *Nutrients*, 11(8), 1852.

Schomburg, L., (2019). The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones*.

Schomburg, L., Riese, C., Renko, K., Schweizer, U., (2007). Effect of age on sexually dimorphic selenoprotein expression in mice. *Biological Chemistry*, 388(10), 1035-41.

Schomburg, L., Schweizer, U., (2009). Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(11), 1453–1462.

Schrauzer, G. N., (2000). Selenomethionine: A Review of Its Nutritional Significance, Metabolism and Toxicity. *The Journal of Nutrition*, 130(7), 1653–1656.

Scientific Advisory Committee on Nutrition, SACN POSITION STATEMENT ON SELENIUM AND HEALTH (Public Health England, London, UK) (2013).

Shetty, S., Copeland, P. R., (2018). Molecular mechanism of selenoprotein P synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*.

Shibata, T *et al.*, (2009). Selenoprotein S (SEPS1) gene -105G>A promoter polymorphism influences the susceptibility to gastric cancer in the Japanese population. *BMC Gastroenterology*, 9(1).

- Simonoff, M and Simonoff, G., (1991) *Le sélénium et la vie*, Éditions Masson, Paris.
- Smrkolj, P., Pograjc, L., Hlastanribi, C., Stibilj, V., (2005). Selenium content in selected Slovenian foodstuffs and estimated daily intakes of selenium. *Food Chemistry*, 90(4), 691–697.
- Sobolev, O *et al.*, (2018). Biological role of selenium in the organism of animals and humans. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(1), 654–665.
- Spina, A *et al.*, (2013). Anthropometric indices and selenium status in British adults: The U.K. National Diet and Nutrition Survey. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 1315–1321.
- Steinbrecher, A *et al.*, (2010). Effects of Selenium Status and Polymorphisms in Selenoprotein Genes on Prostate Cancer Risk in a Prospective Study of European Men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(11), 2958–2968.
- Steinbrenner, H and Sies, H., (2009). Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim. Biophys. Acta*, 1790(11), 1478–1485.
- Steinbrenner, H *et al.*, (2006). Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. *Free Radical Research*, 40(9), 936–943.
- Stoffaneller, R., Morse, N., (2015). A Review of Dietary Selenium Intake and Selenium Status in Europe and the Middle East. *Nutrients*, 7(3), 1494–1537.
- Stojsavljević, A *et al.*, (2019). Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: significance of selenium deficiency. *Environmental Science and Pollution Research*.
- Stranges, S *et al.*, (2009). Higher Selenium Status is Associated with Adverse Blood Lipid Profile in British Adults. *The Journal of Nutrition*, 140(1), 81-7.
- Suadicani, P., Hein, H. O., Gyntelberg, F., (1992). Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis*, 96(1), 33-42.
- Sutherland, A., Kim, D- H., Relton, C., Ahn, Y- O., Hesketh, J., (2010). Polymorphisms in the selenoprotein S and 15-kDa selenoprotein genes are associated with altered susceptibility to colorectal cancer. *Genes & Nutrition*, 5(3), 215–223.

## T

- Takebe, G *et al.*, (2002). A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J Biol Chem*, 277(43), 41254–41258.

Thomson, C. D., (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(3), 391–402.

Tishkoff, S. A *et al.*, (2007). Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*, 39(1), 31–40.

Tondreau, M. Y *et al.*, (2012). Sex-specific perinatal expression of glutathione peroxidases during mouse lung development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355(1), 87–95.

Tsuji, P *et al.*, (2015). Dietary Selenium Levels Affect Selenoprotein Expression and Support the Interferon- $\gamma$  and IL-6 Immune Response Pathways in Mice. *Nutrients*, 7(8), 6529–6549.

Turanov, A. A *et al.*, (2011). Biosynthesis of Selenocysteine, the 21st Amino Acid in the Genetic Code, and a Novel Pathway for Cysteine Biosynthesis. *Advances in Nutrition*, 2(2), 122–128.

Turanov, A. A., Malinouski, M., Gladyshev, V. N., (2011). *Selenium and Male Reproduction. Selenium*, 409–417.

Tureck, C., Locateli, G., Corrêa, V. G., Koehnlein, E. A., (2017). Avaliação da ingestão de nutrientes antioxidantes pela população brasileira e sua relação com o estado nutricional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 20(1), 30–42.

## U

Ullah, H *et al.*, (2018). A comprehensive review on environmental transformation of selenium: recent advances and research perspectives. *Environmental Geochemistry and Health*.

## V

Vinceti, M *et al.*, (2019). Blood pressure levels and hypertension prevalence in a high selenium environment: results from a cross-sectional study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(4), 398-408.

Voetsch, B *et al.*, (2006). Promoter Polymorphisms in the Plasma Glutathione Peroxidase (GPx-3) Gene: A Novel Risk Factor for Arterial Ischemic Stroke Among Young Adults and Children. *Stroke*, 38(1), 41–49.

## W

Weekley, C *et al.*, (2013). Selenium Metabolism in Cancer Cells: The Combined Application of XAS and XFM Techniques to the Problem of Selenium Speciation in Biological Systems. *Nutrients*, 5(5), 1734–1756.

WEISS SACHDEV, S., SUNDE, R. A., (2001). Selenium regulation of transcript abundance and translational efficiency of glutathione peroxidase-1 and -4 in rat liver. *Biochemical Journal*, 357(3), 851–858.

Whanger, P. D., (2002). Selenocompounds in Plants and Animals and their Biological Significance. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(3), 223–232.

White, L *et al.*, (2015). Genetic adaptation to levels of dietary selenium in recent human history. *Mol Biol Evol*, 32(6), 1507-1518.

Winkel, L *et al.*, (2015). Selenium Cycling Across Soil-Plant-Atmosphere Interfaces: A Critical Review. *Nutrients*, 7(6), 4199–4239.

Wu, Q *et al.*, (2015). Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(11), 4037–4047.

### X

Xiong, Y. M *et al.*, (2010). Association study between polymorphisms in selenoprotein genes and susceptibility to Kashin-Beck disease. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(6), 817–824.

Xiong, Y., Liu, X., Lee, C- P., Chua, B. H. L., Ho, Y- S., (2006). Attenuation of doxorubicin-induced contractile and mitochondrial dysfunction in mouse heart by cellular glutathione peroxidase. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(1), 46–55.

### Y

Yang, K. C., (2010). Serum selenium concentration is associated with metabolic factors in the elderly: across-sectional study. *Nutr Metab (Lond)*, 7(1), 38.

Yang, R., Liu, Y., Zhou, Z., (2017). Selenium and Selenoproteins, from Structure, Function to Food Resource and Nutrition. *Food Science and Technology Research*, 23(3), 363–373.

Ye, J., (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 14-24.

### Z

Zhang, X., Liu, C., Guo, J., Song, Y., (2016). Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(2), 162-9.

# *Annexes*

Article

# Se Status Prediction by Food Intake as Compared to Circulating Biomarkers in a West Algerian Population

Moussa Belhadj<sup>1,\*</sup>, Latifa Sarra Kazi Tani<sup>1,2</sup>, Nouria Dennouni Medjati<sup>1</sup>, Yahia Harek<sup>1</sup> ,  
Majda Dali Sahi<sup>1</sup>, Qian Sun<sup>3</sup>, Raban Heller<sup>3</sup> , Ammaria Behar<sup>1</sup>, Laurent Charlet<sup>2</sup> and  
Lutz Schomburg<sup>3,\*</sup> 

<sup>1</sup> Analytical Chemistry and Electrochemistry Laboratory, Abou Bekr Belkaid University of Tlemcen, BP 119, 13000 Tlemcen, Algeria; sarra.kazitani@univ-tlemcen.dz (L.S.K.T.); nouria.dennouni@univ-tlemcen.dz (N.D.M.); y\_harek63@yahoo.fr (Y.H.); fdali13@yahoo.fr (M.D.S.); behammariamaria@gmail.com (A.B.)

<sup>2</sup> Institute of Earth Science, University of Grenoble-Alpes and CNRS, BP 53, CEDEX 9, 38041 Grenoble, France; laurent.charlet@univ-grenoble-alpes.fr

<sup>3</sup> Institute for Experimental Endocrinology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, CVK, D-13353 Berlin, Germany; qian.sun@charite.de (Q.S.); raban.heller@charite.de (R.H.)

\* Correspondence: moussa.belhadj@univ-tlemcen.dz (M.B.); lutz.schomburg@charite.de (L.S.); Tel.: +21-367-539-7772 (M.B.); +49-30-450-524-289 (L.S.); Fax: +49-30-450-922 (L.S.)

Received: 17 October 2020; Accepted: 20 November 2020; Published: 24 November 2020



**Abstract:** Algeria is the largest country in Africa, located close to the Mediterranean coastal area, where nutrients consumption varies widely. Local data on selenium composition of foods are not available. We postulated a close correlation between selenium status predictions from food consumption analysis with a quantitative analysis of circulating biomarkers of selenium status. Population characteristics were recorded from 158 participants and dietary selenium intake was calculated by 24-h recall. The average total plasma selenium was  $92.4 \pm 18.5$   $\mu\text{g/L}$  and the mean of selenium intake was  $62.7$   $\mu\text{g/day}$ . The selenoprotein P concentration was  $5.5 \pm 2.0$   $\text{mg/L}$  and glutathione peroxidase 3 activity was  $247.3 \pm 41.5$   $\text{U/L}$ . A direct comparison of the dietary-derived selenium status to the circulating selenium biomarkers showed no significant interrelation. Based on absolute intakes of meat, potato and eggs, a model was deduced that outperforms the intake composition-based prediction from all food components significantly (DeLong's test,  $p = 0.029$ ), yielding an area under the curve of 82%. Selenium status prediction from food intake remains a challenge. Imprecision of survey method or information on nutrient composition makes extrapolating selenium intake from food data providing incorrect insights into the nutritional status of a given population, and laboratory analyses are needed for reliable information.

**Keywords:** selenium; monitoring; food intake; predictive model; selenoprotein P; glutathione peroxidase 3

## 1. Introduction

Selenium (Se) is an essential trace element for humans, mainly acquired through the daily diet [1]. The amount of Se in food items is variable, and it is hard to predict the Se content of a particular diet; its accumulation in plants depends on soil Se content and other soil parameters in a given area [2]. Dietary factors also determine the Se bioavailability; foods with high protein content (meat, fish, seafood) are characterised as better sources of Se, whereas high fat may impair bioavailability [3]. Most fruits and vegetables provide little Se because of their low content of protein and high content of water. The estimation of the Recommended Dietary Allowance (RDA) constitutes a considerable

challenge, as the Se metabolism in human subjects is a complex, dynamic and a multifactorial process, depending on inflammation, genotype, sex, overall health status and other factors, and the different disease risks associated with Se deficiency do not provide a unique, population independent and universally accepted threshold for insufficient intake [4–6]. Even though the biosynthesis of certain selenoproteins is strictly dependent on a sufficiently high Se intake and shows low expression in Se deficiency, a Se deficit is not mirrored in a particular clinical phenotype [7].

This may be due to a hierarchical distribution of Se within the body and between the tissues and enzymes, as the essential selenoproteins appear to be preferentially supplied with the limiting trace element, even in times of Se deficiency [8,9]. Circulating and easily accessible selenoproteins have been established as protein biomarkers of Se status in subjects with marginal Se status, i.e., glutathione peroxidases and selenoprotein P (SELENOP), as they correlate almost linearly with Se intake [4,10,11]. However, with a sufficiently high Se supply, these protein biomarkers stabilize at serum Se concentrations of approximately 90 to 120 µg/L, with SELENOP covering the broadest range of Se intake [11–13]. Serum or plasma Se concentrations below 70 µg/L are considered to indicate Se deficiency [4,11,12]. High intakes of selenomethionine are mirrored not only in selenoprotein biosynthesis but also in an increased Se content of all proteins synthesized, where selenomethionine may replace regular methionine and, e.g., leading to considerable amounts of Se in other circulating proteins, e.g., albumin [14].

The RDA in the United States was estimated based on plasma glutathione peroxidase (GPX3) activity maximisation, and set at around 55 µg/day [15]. The nutrition societies of Germany, Austria and Switzerland (D-A-CH) have recommended intakes of 70 µg/day for men and 60 µg/day for women, at a rate of approximately 1 µg of Se/kg of body weight, an amount required for almost full SELENOP saturation [13]. Based on the occurrence of adverse effects, i.e., selenosis, the Tolerable Upper Intake Level (UL) for an adult is set at 400 µg/day [16,17]. When this intake level is surpassed over an extended time period, e.g., due to the consumption of misformulated Se-containing supplements, symptoms of selenosis may develop including loss of finger- and toenails, of scalp and body hair, muscle or joint pain and fatigue [18]. Conversely, insufficient Se intake and low Se status have been associated with increased risk for malignant, cardiovascular or infectious diseases [19–21], and poor survival chances in cancer [22], sepsis [23], severe injury [24] or COVID-19 [25,26]. Accordingly, it is of high importance for the medical systems in developing and developed countries to obtain reliable information on the Se status on a population-wide scale. Different measures are used, including dietary assessments and the quantification of total serum or plasma Se or the activity of glutathione peroxidases and SELENOP as circulating biomarkers of Se status [4,11,12,27].

The options in developing countries are limited, and an assessment via a 24-h food recall would enable a fast, cost-efficient and convenient way of identifying risk groups with severe Se deficiency. This study therefore aims to test whether a straightforward assessment of 24-h food recall yields valuable insights into Se status by comparing the results to laboratory biomarkers of Se status in a selected population of the largest country of Africa, i.e., in subjects residing in Western Algeria. Association between the food groups and their intake with plasma Se and SELENOP is determined, and the interrelation between the dietary assessment and the predicted values of Se intake with the analytically quantified circulating biomarkers of Se status is evaluated. Unfortunately, our hypothesis was not supported by the results and the data obtained verify the notion that Se status cannot reliably be estimated by a single 24-recall in combination with food nutritional composition tables. Obviously, the Se contents in the particular food items varied strongly and constituted no food item-specific characteristics that could be deduced from a general food data bank. The influence of the concentration and availability of Se in the soil of production [28] in combination with the knowledge of the geographical origin of the major food items consumed along with repeated food intake assessment appears to constitute the essential information for obtaining meaningful insights into the Se intake of a given population.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Human Samples

This cross-sectional observational study was performed on the general population of Western Algeria, i.e., in the Tlemcen department. One hundred and fifty-eight subjects were recruited from the medical analysis laboratory at the University Hospital of Tlemcen, Algeria, from January 2018 to March 2019. A detailed and precise questionnaire on anthropometric and socio-cultural parameters was conducted by a face-to-face interview, enabling the collection of data on personal characteristics (age, gender, blood pressure and diagnosis of hypertension, smoking habits, level of education, profession, average income, marital status) along with anthropometric data (body weight and height, yielding body mass index (BMI)). The study was carried out following the Algerian law (25/2006, Resolution N°. 387), it was approved by the Scientific Committee of the University of Tlemcen, as well as by the Ethics and Deontology Committee of the University of Tlemcen. All participants signed an informed consent before participation. To be eligible, volunteers needed to have no history of any cancer, or a chronic illness affecting their nutritional status. Subjects following a special diet or taking dietary supplements were also excluded from the study.

### 2.2. Dietary Intake Assessment

The amount and nature of each food item consumed during the last day was calculated in grams per day from a 24-h recall. Colour pictures of food samples with the weight indicated were provided to help participants make their choices as accurately as possible [29]. The quantities were converted into Se intakes using Ciqual (2017), a food nutritional composition table available online and free of charge [30]. Finally, all the answers were reviewed and completed if necessary.

To estimate the contribution of different dietary sources to daily Se intake, the foods were divided into categories: fish and seafood, legumes (included lentils, beans, peas and chickpeas), eggs, meat, milk and dairy products, bread, fresh fruits, cereals (included pasta, rice, bread, couscous and all dishes made from flour or semolina), vegetables (included raw and cooked vegetables) and potatoes. Although potatoes and bread are included in vegetables and cereal, respectively, they were considered as separate food groups because of their high consumption rate.

### 2.3. Selenium Status Assessment

Circulating biomarkers of Se status were assessed in plasma, essentially as described [10,31]. Blood samples were collected by venipuncture into 4 mL heparinised tubes, plasma and erythrocytes were separated by centrifugation at 1100× g (relative centrifugal force) using a Sigma 2-16P centrifuge for 15 min, and then they were frozen at −80 °C until the analyses were performed. Total Se concentration in plasma was determined by total reflection X-ray fluorescence (TXRF) analysis using a spiked gallium solution as standard and a benchtop TXRF analyser (S2 Picofox, Bruker nano GmbH, Berlin, Germany), and tested for accuracy by using a Seronorm serum standard (Sero AS, Billingstad, Norway) as described [32]. Plasma SELENOP was quantified by a validated commercial SELENOP-specific ELISA (selenOtest™, selenOmed GmbH, Berlin, Germany) as previously described [33]. Enzymatic activity of plasma GPX3 was determined by a coupled enzymatic test, monitoring the consumption of NADPH at 340 nm [34].

### 2.4. Statistical Analysis

Normal distribution of values was assessed by the Shapiro-Wilk test. Non-parametric test methods were assessed to investigate location shifts between groups (Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test). Categorical variables were evaluated using Fisher's exact test. Relationship between parameters was tested by Spearman's correlation analysis. As this was an exploratory post-hoc analysis, all *p*-values were to be interpreted descriptively, and no adjustment for multiple testing was adopted. Variable selection was performed via stepwise AIC selection [35,36]. Differences between ROC curves were assessed by the DeLong's test for two correlated ROC curves [37]. All statistical tests used an  $\alpha$ -level

of 0.05. The results were considered as statistically significant when the  $p$ -value was less than 0.05, and differences are marked as follows:  $p < 0.05$  (\*),  $p < 0.01$  (\*\*) and  $p < 0.001$  (\*\*\*). All statistical calculations were performed with R version 4.0.2 [38], applying the packages “tidyr” [39], “dplyr” [40], and “pROC” [41]. Figures were created by using the package “ggplot2” [42].

### 3. Results

#### 3.1. Characterisation of the Study Cohort

The characteristics of the subjects enrolled in this cross-sectional study were assessed by face-to-face interviews. One hundred fifty-eight subjects were recruited in total. The mean age was 49 (CI: 46–51) years, and the majority were female (83.7%). On average, participants were overweight, with a mean BMI of 26.8 (CI: 26.9–28.5) kg/m<sup>2</sup>, and a fraction of subjects were hypertensive, current smokers and in a stable marriage. The majority of samples indicated that the subjects were non-deficient in Se status, with a small fraction only (7.6%) exhibiting a plasma Se concentration below the consented threshold of deficiency, i.e., below 70 µg/L (median (IQR): 59.9 (21.8, 69.4) versus 93.7 (70.8, 143.2) µg/L,  $p < 0.001$ ) (Table 1).

**Table 1.** Comparison of subjects classified as Se-deficient ([Se] < 70 µg/L) or Se-replete.

	Se-Deficient	Se-Replete	Total	$p$ Value
Total number (n)	12	146	158	
Age				0.728
median (IQR)	45 (30, 69)	46 (19, 90)	46 (19, 90)	
mean (95% CI)	47 (38, 56)	49 (46, 51)	49 (46, 51)	
BMI				0.208
median (IQR)	25.4 (19.5, 32.5)	27.2 (16.0, 43.2)	26.8 (16.0, 43.2)	
mean (95% CI)	25.8 (23.0, 28.5)	27.8 (27.0, 28.7)	27.7 (26.9, 28.5)	
Educational level				0.151
<high school	6 (54.5%)	68 (50.0%)	74 (50.3%)	
>high school	1 (9.1%)	43 (31.6%)	44 (29.9%)	
high school	4 (36.4%)	25 (18.4%)	29 (19.7%)	
Family income (k DZD) *				0.130
median (IQR)	28.0 (6.0, 200.0)	50.0 (8.0, 200.0)	47.5 (6.0, 200.0)	
mean (95% CI)	48.9 (13.7, 111.4)	54.7 (46.1, 63.4)	54.3 (45.6, 63.0)	
Gender				0.416
Female	9 (75.0%)	119 (84.4%)	128 (83.7%)	
Male	3 (25.0%)	22 (15.6%)	25 (16.3%)	
Hypertension				0.469
No	7 (63.6%)	103 (75.7%)	110 (74.8%)	
Yes	4 (36.4%)	33 (24.3%)	37 (25.2%)	
Marital status				0.626
Married	9 (81.8%)	120 (88.2%)	129 (87.8%)	
Single	2 (18.2%)	16 (11.8%)	18 (12.2%)	
Smoking				0.510
No	9 (81.8%)	95 (69.9%)	104 (70.7%)	
Yes	2 (18.2%)	41 (30.1%)	43 (29.3%)	
SELENOP (mg/L)				0.010
median (IQR)	3.84 (2.21, 7.17)	5.20 (1.19, 14.21)	5.11 (1.19, 14.21)	
mean (95% CI)	4.23 (3.37, 5.10)	5.56 (5.22, 5.89)	5.46 (5.14, 5.78)	

\* A median income of around 50,000 Algerian Dinars (DZD)/month is equivalent to around 330€ or 390 US-\$.

The groups were very similar, and neither the anthropometric nor the sociodemographic parameters tested indicated a significant difference between the groups of subjects classified as

Se-deficient or Se-replete (Table 1). As the subjects were divided into two groups according to plasma Se concentrations, plasma SELENOP levels showed the expected difference between the groups.

### 3.2. Assessment of Se Intake via the Food Categories Using Reference Composition Data

The 24 h food recall data were used to quantify absolute food intakes per food category. Data were then converted into Se intakes by using the food composition information from the ANSES French Food Composition Table Ciqual 2017, and compared between the two groups of Se-deficient (plasma Se < 70 µg/L) and the Se-replete (plasma Se > 70 µg/L) subjects (Table 2).

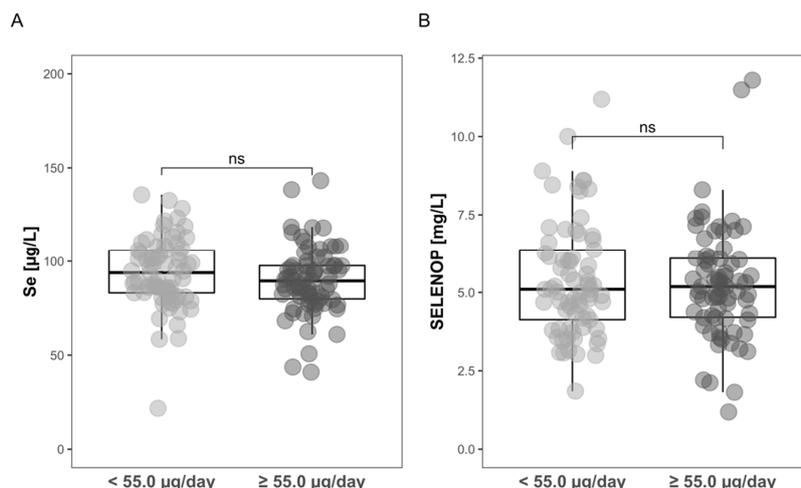
**Table 2.** Food intake-based analysis of absolute Se intake in Se-deficient and Se-replete subjects.

	Se-Deficient	Se-Replete	Total	p-Value
Bread (g/day) mean (95% CI)	114 (45, 184)	154 (136, 171)	151 (134, 168)	0.307
Cereals (g/day) mean (95% CI)	152 (96, 208)	204 (184, 224)	201 (181, 220)	0.176
Eggs (g/day) mean (95% CI)	0.3 (−0.4, 1.1)	23.0 (13.4, 32.6)	21.5 (12.5, 30.5)	0.344
Fish & Seafood (g/day) mean (95% CI)	0.0 (0.0, 0.0)	9.1 (2.8, 15.4)	8.4 (2.6, 14.3)	0.382
Fresh fruits (g/day) mean (95% CI)	122.2 (24.0, 220.4)	80.4 (58.0, 102.8)	83.2 (61.5, 104.8)	0.263
Legumes (g/day) mean (95% CI)	53.4 (48.6, 155.3)	41.9 (24.1, 59.7)	42.6 (25.2, 60.1)	0.800
Meat (g/day) mean (95% CI)	67.8 (17.1, 118.4)	39.1 (28.3, 49.9)	41.0 (30.5, 51.6)	0.073
Milk (g/day) mean (95% CI)	56 (1.9, 109)	85 (57, 113)	83 (57, 110)	0.814
Potatoes (g/day) mean (95% CI)	22.2 (−5.7, 50.1)	85.9 (67.5, 104.4)	81.7 (64.2, 99.1)	0.054
Vegetables (g/day) mean (95% CI)	201.1 (84.3, 318.0)	253.4 (222.8, 284.0)	249.9 (220.6, 279.3)	0.443
Calculated Se Intake (µg/day)				0.669
median (IQR)	77.0 (36.6, 84.8)	54.5 (17.8, 247.3)	55.2 (17.8, 247.3)	
mean (95% CI)	62.5 (48.6, 76.4)	62.7 (57.0, 68.3)	62.7 (57.4, 68.0)	

The diet-specific comparison of the groups with replete or marginal Se status revealed no particular food item that turned out to be significantly associated with the different Se status. Even the calculated total Se intake in the groups was not different, when comparing the subjects with measured Se deficiency (plasma Se < 70 µg/L) as compared to those with higher plasma Se status.

### 3.3. Comparison of Intake-Deduced Se Status with Plasma Se Status Biomarkers

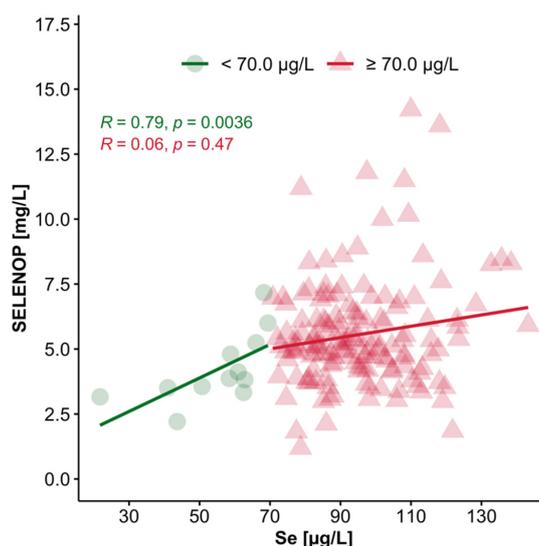
The dietary food intakes were converted to daily Se intakes by the ANSES French Food Composition Table as highlighted above (Table 2). To test whether the results align with the expectation, i.e., providing an estimate on the resulting Se status, a direct comparison of the Se intake data with the measured Se status biomarkers was conducted. To this end, the subjects were divided according to their predicted Se intake, choosing the median Se intake as the threshold, i.e., whether daily intake was below or above 55 µg/day. The results indicate that the prediction of Se status based on the calculated daily Se intake and consumption pattern does not align with the Se status biomarkers measured, i.e., neither with total plasma Se nor with the protein SELENOP (Figure 1).



**Figure 1.** Comparison of calculated Se intakes per day as determined by the food recall method in combination with the food composition data in relation to the laboratory analysis of total Se and SELENOP concentrations measured in the plasma samples. No significant differences (“ns”) were detected between the two groups of different Se intakes (less or more than 55.0 µg Se/day) with respect to (A) total plasma Se, of (B) plasma SELENOP concentrations. Significance calculated by the Mann-Whitney U test, ns;  $p > 0.05$ .

#### 3.4. Interrelation of Plasma Se and SELENOP Concentrations in Se-Deficient vs. Se-Replete Subjects

The threshold for Se deficiency is generally considered to be a total serum or plasma Se concentration of 70 µg/L. Using this boundary, the total study cohort was divided into Se-deficient or Se-replete subjects. To analyse the interrelation of the two major Se status biomarkers, i.e., total plasma Se and SELENOP, this boundary was chosen to test the correlation of both biomarkers in the Se-deficient and Se-replete groups, respectively (Figure 2). The analysis indicates that there is a relatively tight and positive correlation between plasma Se and SELENOP concentrations, particularly in the Se-deficient subjects, with a weaker interaction in Se-replete subjects with plasma Se concentrations > 70 µg/L.



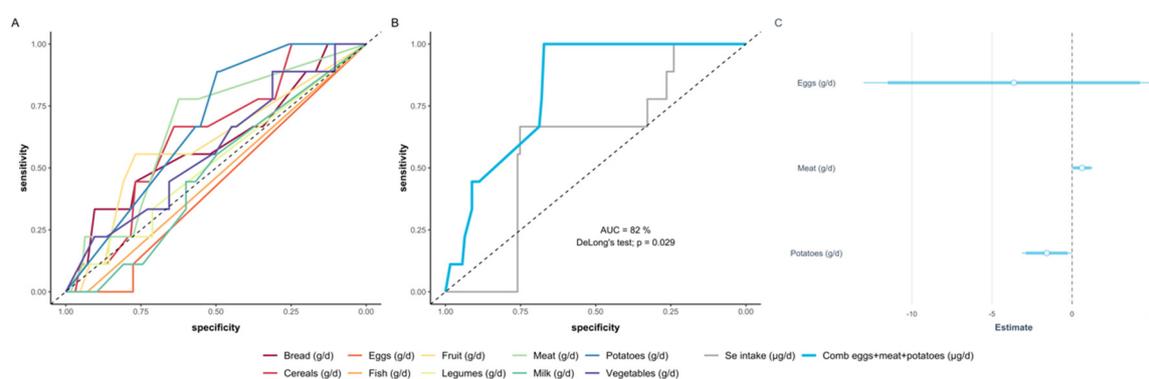
**Figure 2.** Correlation analysis of plasma Se with SELENOP concentrations. All of the available plasma samples ( $n = 134$ ) of the patients enrolled were analysed for total plasma Se and SELENOP concentrations. The samples were separated into two groups based on total plasma Se deficiency into Se-deficient (<70 µg/L, green) and Se-replete (>70 µg/L, red). The biomarkers showed a significant and positive linear correlation (Spearman,  $R = 0.79$ ,  $p = 0.0036$ ) in the Se-deficient samples, whereas Se-replete subjects revealed a non-significant, positive correlation (Spearman,  $R = 0.06$ ,  $p = 0.47$ ).

### 3.5. Interrelation of GPX3 Activity with Se Intake, Plasma Se and SELENOP

In a subset of the samples ( $n = 98$ ), we were able to analyse the GPX3 activity; the other samples had to be excluded for reasons of either insufficient residual volume or compromised sample quality. The results were correlated with the concentrations of Se ( $R = 0.16$ ,  $p = 0.12$ ) and SELENOP ( $R = 0.04$ ,  $p = 0.69$ ). There was no significant correlation between the estimated Se intake and the GPX3 activity in the set of samples analysed ( $R = 0.01$ ,  $p = 0.95$ ).

### 3.6. Deducing a Model of Food Intake according to Food Categories Predicting Se Status

Finally, the data were used to model Se status from the data on food intake (amount and food categories) in relation to the measured biomarkers of Se status. The analyses indicate that information on the food categories eggs, meat and potatoes provided the most reliable match and outperformed any other combination of variables when compared via stepwise AIC selection (Figure 3).



**Figure 3.** ROC-analysis of different food categories to differentiate between Se-deficient and Se-replete subjects. (A) Absolute intakes of several food categories (g/day) yielded similar results and poor predictive information. (B) The multiple regression model based on eggs, meat and potatoes intakes outperformed any other combination of variables via stepwise AIC selection. The final model (blue) based on these three parameters yielded a high AUC of 82%, and performed significantly better compared to the model based on the calculated Se intake (grey) from all categories deduced via the available composition data (DeLong's test,  $p = 0.029$ ). (C) The estimates of the final model are given alongside with the corresponding confidence intervals.

## 4. Discussion

The essentiality of Se for human health is well established, and population-wide intake and status information is of high importance for the health care systems. However, the respective data are hard to obtain, and the best way to perform such analyses and how to predict Se status reliably has been intensively discussed [4,43,44]. In this study, we decided to compare nutritional Se intake prediction to laboratory analysis of Se status biomarkers in a North African population from Western Algeria. Our results indicate that the population on average consumes a wide variety of food items with some potentially Se-rich ingredients like sea food, meat, eggs and milk and leguminous plants. This impression is supported by the laboratory analyses of biomarkers of Se status including the most established parameters, i.e., total plasma Se, SELENOP and GPX3 [7,12,45]. Using the consented threshold for Se deficiency, i.e., serum or plasma Se concentrations below 70 µg/L, only a small fraction of less than 10% of subjects needed to be classified as insufficiently supplied with the essential trace element. However, there was no meaningful concordance when comparing the deduced Se status from the food intake patterns in combination with the food composition database with the measured biomarkers of Se status from the plasma samples. The most likely explanation for the observed mismatch between deduced values and measured concentrations lies in our assumption that using food composition data on Se contents of the different food categories would faithfully mirror the quality and Se content of the food items that have been consumed by the study participants. This assumption

and strategy may yield accurate results for fat, carbohydrate or protein intakes, but unfortunately not for the trace element Se that presents itself again as difficult to grasp and predict, likely due to its complex geochemistry and uneven distribution [46–48].

Our laboratory analyses yielded average plasma Se and SELENOP concentrations in a range similar to what we determined in different European populations [31]. We did not observe a significant difference between men and women, which was in agreement with other independent studies on micronutrient status in Algeria [49,50], and also in agreement with other large population-wide studies in Europe [31], the US [51] or in Se-deficient or Se-replete areas of China [52]. Moreover, we did not observe a higher Se status in married as compared to single subjects, in contrast to a recent study [53].

The challenge of predicting Se intake from food frequency data is not new, and other attempts have similarly struggled with poor congruence, e.g., a respective study conducted in Finland [54]. The major reason for the inconclusiveness lies most likely in the varying Se content of a given food item, as it depends mostly on the area where it was produced and the respective soil quality and Se content [55,56]. In Algeria, most imported food groups are cereals (including wheat, meslin and corn) which cover more than 70% of its cereals needs. The cereals are grown in different regions of the world, mainly in America and Europe [57]. Similarly, milk, dairy products and legumes from different areas of the world contribute strongly to the Algerian nutrition [58]. The variation in the import origin of these products can be expected to have an impact on our analyses, as it causes strongly varying Se concentrations in the dietary items that formed the basis for our intake assessments and predictions [59].

On top of the variable international origin of the food items consumed in Algeria, local differences in Se content of the same nutrients are also known. Taking wheat as an example, a concentration range from as low as 21 µg/kg in Tiaret (western Algeria) to as high as 153 µg/kg in Khroub (eastern Algeria) has been reported in an Algerian study [60]. According to the Algerian Interprofessional office for Cereals, France is the main foreign supplier of cereals to Algeria [61]. French soil, as well as soils in other European countries, are rather poor sources of Se (with average Se contents as follows: France; 0.03 mg/kg, Finland; 0.08 mg/kg, Belgium; 0.11 mg/kg, Scotland; 0.17 mg/kg, Sweden; 0.30 mg/kg, and Norway; 0.63 mg/kg [62]) and are considered to be Se deficient [63]. Soils in other areas of the world, e.g., in the United States of America, can be richer sources of Se, with concentrations of up to 0.95 mg/kg [64].

Our data therefore highlight the need for laboratory-based analyses of Se status in a representative sample of a given population, and the challenge when trying to deduce Se status from nutritional intake data. Moreover, the data agree with prior studies reporting a relatively moderate Se status in Western Algeria, with a small fraction of subjects only displaying an insufficient daily intake. On the one hand, the globalization of the food industry and the associated transport of food items across the world pose environmental problems and contribute to climate change, but on the other hand these transports distribute the micronutrients more evenly across the populations and also into regions at risk of low supply. This noteworthy development clearly hinders food frequency-based predictions and complicates nutritional intake analyses, but it also contributes to better health by preventing severe deficiencies in areas where certain micronutrients are sparse. The complex origin of dietary Se in the average Algerian food serves as a most instructive example for this notion.

## 5. Conclusions

It appears impossible at present to correctly predict the average Se intake or resulting Se status of a given population from food intake information alone, at least as long as specific information on Se content of individual food items is not provided by the producers. Consequently, laboratory analyses of a representative sample of the population are needed to obtain the required information. To this end, different Se status biomarkers have been established and are available, and the results obtained usually agree reliably, especially in subjects with low Se status where insufficient intake causes low plasma Se levels and suppressed selenoprotein expression. Still, it would be helpful both for the health authorities and for the consumers alike to find specific information on the micronutrient contents on the commercial food items. This information should be provided at least for those nutrients that are

imported in large amounts from remote areas of the world, in order to better justify transport, costs and virtual water economy [65], to better predict Se intakes and to more easily identify those subjects or groups at risk of insufficient Se intake. The relevance of this challenge is generally increasing, in view of the globally declining Se availability due to earth warming and climate change [66].

**Author Contributions:** N.D.M. conceived the study design; M.B., L.S.K.T. contributed the samples; M.B., A.B., M.D.S. conducted and analysed the face-to-face interviews for nutrient intake assessment; plasma samples were collected and processed by M.B., L.S.K.T.; SELENOP and Se measurements were performed by Q.S.; M.B., Y.H. and R.H. conducted the statistical analyses, and all the authors contributed to data interpretation; M.B., N.D.M., L.C. and L.S. prepared the first draft, and all authors contributed to the final manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** We acknowledge a Profas B+ algero-french ministerial scholarship granted to L.S.K.T. and Algerian General Directorate of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT), which allowed for development of an active collaboration between the French University Grenoble Alpes and the Algerian University Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algeria. L.S. was supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Research Unit 2558 TraceAge, Scho 849/6-2).

**Acknowledgments:** We thank Vartitér Seher for excellent technical assistance. We acknowledge financial support by the Open Access Publication Fund of Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Conflicts of Interest:** L.S. holds shares in selenOmed GmbH, a company involved in Se status assessment and supplementation. The other authors declare no competing interest with respect to this study.

## References

1. Stoffaneller, R.; Morse, N.L. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* **2015**, *7*, 1494–1537. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Dos Reis, A.R.; El-Ramady, H.; Santos, E.F.; Gratao, P.L.; Schomburg, L. Overview of Selenium Deficiency and Toxicity Worldwide: Affected Areas, Selenium-Related Health Issues, and Case Studies. *Plant Ecophysiol.* **2017**, *11*, 209–230. [[CrossRef](#)]
3. Kieliszek, M.; Blazejak, S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules* **2016**, *21*, 609. [[CrossRef](#)]
4. Combs, G.F., Jr. Biomarkers of selenium status. *Nutrients* **2015**, *7*, 2209–2236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Burk, R.F.; Hill, K.E. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annu. Rev. Nutr.* **2015**, *35*, 109–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Sunde, R.A.; Li, J.L.; Taylor, R.M. Insights for Setting of Nutrient Requirements, Gleaned by Comparison of Selenium Status Biomarkers in Turkeys and Chickens versus Rats, Mice, and Lambs. *Adv. Nutr.* **2016**, *7*, 1129–1138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Schomburg, L. The other view: The trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond. *Hormones* **2020**, *19*, 15–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Labunskyy, V.M.; Hatfield, D.L.; Gladyshev, V.N. Selenoproteins: Molecular pathways and physiological roles. *Physiol. Rev.* **2014**, *94*, 739–777. [[CrossRef](#)]
9. Schomburg, L.; Schweizer, U. Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1790*, 1453–1462. [[CrossRef](#)]
10. Hoeflich, J.; Hollenbach, B.; Behrends, T.; Hoeg, A.; Stosnach, H.; Schomburg, L. The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104*, 1601–1604. [[CrossRef](#)]
11. Xia, Y.M.; Hill, K.E.; Li, P.; Xu, J.Y.; Zhou, D.; Motley, A.K.; Wang, L.; Byrne, D.W.; Burk, R.F. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: A placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *92*, 525–531. [[CrossRef](#)]
12. Hurst, R.; Armah, C.N.; Dainty, J.R.; Hart, D.J.; Teucher, B.; Goldson, A.J.; Broadley, M.R.; Motley, A.K.; Fairweather-Tait, S.J. Establishing optimal selenium status: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 923–931. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kipp, A.P.; Strohm, D.; Brigelius-Flohe, R.; Schomburg, L.; Bechthold, A.; Leschik-Bonnet, E.; Hesecker, H.; German Nutrition, S. Revised reference values for selenium intake. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2015**, *32*, 195–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Ward-Deitrich, C.L.; Whyte, E.; Hopley, C.; Rayman, M.P.; Ogra, Y.; Goenaga-Infante, H. Systematic study of the selenium fractionation in human plasma from a cancer prevention trial using HPLC hyphenated to ICP-MS and ESI-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **2020**, *657*, 1–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. In *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*; National Academies Press (US): Washington, DC, USA, 2000; ISBN 0-309-06949-1.
16. Longnecker, M.P.; Taylor, P.R.; Levander, O.A.; Howe, M.; Veillon, C.; McAdam, P.A.; Patterson, K.Y.; Holden, J.M.; Stampfer, M.J.; Morris, J.S.; et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, *53*, 1288–1294. [[CrossRef](#)]
17. Yang, G.Q.; Wang, S.Z.; Zhou, R.H.; Sun, S.Z. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am. J. Clin. Nutr.* **1983**, *37*, 872–881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Morris, J.S.; Crane, S.B. Selenium toxicity from a misformulated dietary supplement, adverse health effects, and the temporal response in the nail biologic monitor. *Nutrients* **2013**, *5*, 1024–1057. [[CrossRef](#)]
19. Hatfield, D.L.; Tsuji, P.A.; Carlson, B.A.; Gladyshev, V.N. Selenium and selenocysteine: Roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem. Sci.* **2014**, *39*, 112–120. [[CrossRef](#)]
20. Schomburg, L.; Orho-Melander, M.; Struck, J.; Bergmann, A.; Melander, O. Selenoprotein-P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death. *Nutrients* **2019**, *11*, 1852. [[CrossRef](#)]
21. Beck, M.A.; Levander, O.A.; Handy, J. Selenium deficiency and viral infection. *J. Nutr.* **2003**, *133*, 1463S–1467S. [[CrossRef](#)]
22. Meyer, H.A.; Endermann, T.; Stephan, C.; Stoedter, M.; Behrends, T.; Wolff, I.; Jung, K.; Schomburg, L. Selenoprotein P status correlates to cancer-specific mortality in renal cancer patients. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e46644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Forceville, X.; Vitoux, D.; Gauzit, R.; Combes, A.; Lahilaire, P.; Chappuis, P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **1998**, *26*, 1536–1544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Braunstein, M.; Kusmenkov, T.; Zuck, C.; Angstwurm, M.; Becker, N.P.; Bocker, W.; Schomburg, L.; Bogner-Flatz, V. Selenium and Selenoprotein P Deficiency Correlates With Complications and Adverse Outcome After Major Trauma. *Shock* **2020**, *53*, 63–70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Zhang, J.; Taylor, E.W.; Bennett, K.; Saad, R.; Rayman, M.P. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *111*, 1297–1299. [[CrossRef](#)]
26. Moghaddam, A.; Heller, R.A.; Sun, Q.; Seelig, J.; Cherkezev, A.; Seibert, L.; Hackler, J.; Seemann, P.; Diegmann, J.; Pilz, M.; et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* **2020**, *12*, 2098. [[CrossRef](#)]
27. Serra-Majem, L.; Pfrimer, K.; Doreste-Alonso, J.; Ribas-Barba, L.; Sanchez-Villegas, A.; Ortiz-Andrellucchi, A.; Henriquez-Sanchez, P. Dietary assessment methods for intakes of iron, calcium, selenium, zinc and iodine. *Br. J. Nutr.* **2009**, *102*, S38–S55. [[CrossRef](#)]
28. Rayman, M.P. Food-chain selenium and human health: Emphasis on intake. *Br. J. Nutr.* **2008**, *100*, 254–268. [[CrossRef](#)]
29. Voici Quelques Photos Pour Aider vos Patients à Estimer les Quantités. Available online: [https://nutrition.pasteur-lille.fr/fileadmin/user\\_upload/nutrition/nutrigold\\_outil\\_de\\_calcul\\_pour\\_les\\_medecins.pdf](https://nutrition.pasteur-lille.fr/fileadmin/user_upload/nutrition/nutrigold_outil_de_calcul_pour_les_medecins.pdf) (accessed on 29 October 2020).
30. ANSES French Food Composition Table Ciqual 2017. Available online: <https://ciqual.anses.fr/#> (accessed on 29 October 2020).
31. Hughes, D.J.; Fedirko, V.; Jenab, M.; Schomburg, L.; Meplan, C.; Freisling, H.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; Hybsier, S.; Becker, N.P.; Czuban, M.; et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int. J. Cancer* **2015**, *136*, 1149–1161. [[CrossRef](#)]
32. Combs, G.F.; Watts, J.C.; Jackson, M.I.; Johnson, L.K.; Zeng, H.; Scheett, A.J.; Uthus, E.O.; Schomburg, L.; Hoeg, A.; Hoefig, C.S.; et al. Determinants of selenium status in healthy adults. *Nutr. J.* **2011**, *10*, 75. [[CrossRef](#)]
33. Hybsier, S.; Schulz, T.; Wu, Z.; Demuth, I.; Minich, W.B.; Renko, K.; Rijntjes, E.; Kohrle, J.; Strasburger, C.J.; Steinhagen-Thiessen, E.; et al. Sex-specific and inter-individual differences in biomarkers of selenium status identified by a calibrated ELISA for selenoprotein P. *Redox Biol.* **2017**, *11*, 403–414. [[CrossRef](#)]

34. Flohe, L.; Gunzler, W.A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* **1984**, *105*, 114–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Zhang, Z. Variable selection with stepwise and best subset approaches. *Ann. Transl. Med.* **2016**, *4*, 136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Akaike, H. Likelihood of a model and information criteria. *J. Econ.* **1981**, *16*, 3–14. [[CrossRef](#)]
37. DeLong, E.R.; DeLong, D.M.; Clarke-Pearson, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* **1988**, *44*, 837–845. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2015.
39. Wickham, H. Tidyverse: Easily Install and Load the ‘Tidyverse’. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=tidyverse> (accessed on 29 October 2020).
40. Wickham, H.; Francois, R.; Henry, L.; Müller, K. Dplyr: A Grammar of Data Manipulation; R Package Version 0.4. Available online: <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr> (accessed on 29 October 2020).
41. Robin, X.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.C.; Müller, M. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinform.* **2011**, *12*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Wickham, H. *Ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*; Springer: New York, NY, USA, 2009.
43. Thomson, C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: A review. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2004**, *58*, 391–402. [[CrossRef](#)]
44. Al-Mubarak, A.A.; Grote Beverborg, N.; Anker, S.D.; Samani, N.J.; Dickstein, K.; Filippatos, G.; van Veldhuisen, D.J.; Voors, A.A.; Bomer, N.; van der Meer, P. A Clinical Tool to Predict Low Serum Selenium in Patients with Worsening Heart Failure. *Nutrients* **2020**, *12*, 2541. [[CrossRef](#)]
45. Burk, R.F.; Hill, K.E. Selenoprotein P-expression, functions, and roles in mammals. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1790*, 1441–1447. [[CrossRef](#)]
46. Renner, R. EPA’s selenium revision heads into murky waters. *J. Environ. Monit.* **1999**, *1*, 67N–68N. [[CrossRef](#)]
47. Flohé, L. The labour pains of biochemical selenology: The history of selenoprotein biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1790*, 1389–1403. [[CrossRef](#)]
48. Winkel, L.H.; Vriens, B.; Jones, G.D.; Schneider, L.S.; Pilon-Smits, E.; Banuelos, G.S. Selenium cycling across soil-plant-atmosphere interfaces: A critical review. *Nutrients* **2015**, *7*, 4199–4239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Dennouni-Medjati, N.; Harek, Y.; Tarik, A.; Lahcene, L. Whole blood selenium levels in healthy adults from the west of Algeria. *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, *147*, 44–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Lachili, B.; Faure, H.; Arnaud, J.; Richard, M.J.; Benlatreche, C.; Favier, A.; Roussel, A.M. Blood micronutrients in Algeria, relationships with sex and age. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **2001**, *71*, 111–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Niskar, A.S.; Paschal, D.C.; Kieszak, S.M.; Flegal, K.M.; Bowman, B.; Gunter, E.W.; Pirkle, J.L.; Rubin, C.; Sampson, E.J.; McGeehin, M. Serum Selenium Levels in the US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Biol. Trace Elem. Res.* **2003**, *91*, 1–10. [[CrossRef](#)]
52. Wu, Q.; Rayman, M.P.; Lv, H.; Schomburg, L.; Cui, B.; Gao, C.; Chen, P.; Zhuang, G.; Zhang, Z.; Peng, X.; et al. Low Population Selenium Status Is Associated with Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 4037–4047. [[CrossRef](#)]
53. González-Estechea, M.; Palazón-Bru, I.; Bodas-Pinedo, A.; Trasobares, E.; Palazón-Bru, A.; Fuentes, M.; Cuadrado-Cenzual, M.A.; Calvo-Manuel, E. Relationship between serum selenium, sociodemographic variables, other trace elements and lipid profile in an adult Spanish population. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2017**, *43*, 93–105. [[CrossRef](#)]
54. Mannisto, S.; Virtanen, M.; Mikkonen, T.; Pietinen, P. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire in a case-control study on breast cancer. *J. Clin. Epidemiol.* **1996**, *49*, 401–409. [[CrossRef](#)]
55. Combs, G.F. Selenium in global food systems. *Br. J. Nutr.* **2001**, *85*, 517–547. [[CrossRef](#)]
56. Finley, J.W. Selenium accumulation in plant foods. *Nutr. Rev.* **2005**, *63*, 196–202. [[CrossRef](#)]
57. Bessaoud, O.; Pellissier, J.P.; Rolland, J.P.; Khechimi, W. *Rapport de Synthèse sur L’agriculture en Algérie*; CIHEAM-IAMM: Montpellier, France, 2019; p. 82.
58. Statistiques du Commerce Extérieur de L’algerie Période: Premier Trimestre de L’année. 2020. Available online: [https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/rapport\\_comext\\_1er\\_trimestre\\_20\\_vf.pdf](https://www.douane.gov.dz/IMG/pdf/rapport_comext_1er_trimestre_20_vf.pdf) (accessed on 30 June 2020).
59. Hartikainen, H. Biogeochemistry of selenium and its impact on food chain quality and human health. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2005**, *18*, 309–318, © 2005 Elsevier GmbH. All rights reserved. [[CrossRef](#)]

60. Beladel, B.; Nedjimi, B.; Mansouri, A.; Tahtat, D.; Belamri, M.; Tchanchane, A.; Khelfaoui, F.; Benamar, M.E. Selenium content in wheat and estimation of the selenium daily intake in different regions of Algeria. *Appl. Radiat. Isot.* **2013**, *71*, 7–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Office Algerien Interprofessionnel des Cereales (OAIC), Algeria-Company Information. Available online: [https://www.zawya.com/mena/en/company/Office\\_Algerien\\_Interprofessionnel\\_des\\_Cereales-705737/](https://www.zawya.com/mena/en/company/Office_Algerien_Interprofessionnel_des_Cereales-705737/) (accessed on 27 July 2020).
62. Adriano, D.C. *Biogeochemistry of Trace Metals*; Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2017; pp. 22–45.
63. Shen, J.; Jiang, C.; Yan, Y.; Zu, C. Selenium Distribution and Translocation in Rice (*Oryza sativa* L.) under Different Naturally Seleniferous Soils. *Sustainability* **2019**, *11*, 520. [[CrossRef](#)]
64. Sun, H.B. Associations of Spatial Disparities of Alzheimer’s Disease Mortality Rates with Soil Selenium and Sulfur Concentrations and Four Common Risk Factors in the United States. *J. Alzheimers Dis.* **2017**, *58*, 897–907. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. D’Odorico, P.; Carr, J.; Dalin, J.; Dell’Angello, J.; Konar, M.; Laio, F.; Ridolfi, L.; Rosa, L.; Suweis, S.; Tamea, S.; et al. Global virtual water trade and the hydrological cycle: Patterns, drivers, and socio-environmental impacts. *Environ. Res. Lett.* **2019**, *14*, 053001. [[CrossRef](#)]
66. Jones, G.D.; Droz, B.; Greve, P.; Gottschalk, P.; Poffet, D.; McGrath, S.P.; Seneviratne, S.I.; Smith, P.; Winkel, L.H. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, *114*, 2848–2853. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Questionnaire

Code : ..... Date : .....

### Paramètres anthropométriques

Nom et prénom : .....

Âge : ..... Sexe : ..... Groupe sanguin : .....

Adresse : .....

Origine ethnique : .....

Poids : ..... Taille: .....

Tour de taille : ..... Tour de hanche: .....

Pression artérielle diastolique : ..... Pression artérielle systolique : .....

### Paramètres anthropo-sociologiques

Niveau d'instruction :     Analphabète     Primaire     Secondaire   

Universitaire

Activité professionnelle :  Sans profession     Avec profession     retraité

Type d'Habitat :     Individuel     Collectif

Situation familiale :     Marié (e)     Célibataire     Divorcé     Veuf

### Facteurs de risque

Consanguinité :    oui :     non

Tabagisme :    oui     ex     non

Alcool    oui     ex     non

Activité physique : .....

ATCD Familiaux :    oui     non

HTA :    oui :     non

Diabète :    oui :     non

Dyslipidémie :    oui :     non

### Examen Biochimique

Troponine : ..... ASAT : ..... ALAT: .....

Glycémie : ..... Créatinine : ..... Urée : .....

Cholestérol total : ..... Triglycérides : ..... HDL : .....

LDL : ..... CRP : .....

### Autres bilans

---

**LE JOURNAL ALIMENTAIRE DE 24 HEURES**

	<b>Nom de l'aliment et composition de plat</b>	<b>Quantité consommée</b>
<b>Petit Déjeuner</b>		
<b>Déjeuner</b>		
<b>Gouter</b>		
<b>Diner</b>		
<b>Grignotage</b>		

## Résumé

Le rôle bénéfique de l'oligo-élément sélénium (Se), en tant que facteur nutritionnel essentiel, est connu et est attribué à sa présence au sein des sélénoprotéines sous la forme de l'acide aminé sélénocystéine (Sec). L'importance du statut sélénié dans la modification de la capacité d'un individu à répondre au stress a été liée au développement de nombreuses maladies, y compris les maladies cardiovasculaires.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le statut en Se dans la population générale de l'ouest algérien, et d'étudier l'impact du statut sélénié ainsi que l'expression des sélénoprotéines sur le développement des maladies cardiovasculaires.

Différents marqueurs du statut sélénié ont été mesurés dans la population générale et leurs moyennes étaient de :  $63,4 \pm 32,1$  µg/J pour l'apport alimentaire quotidien en Se,  $91,9 \pm 18,3$  µg/L pour le Se plasmatique,  $5,5 \pm 2,0$  mg/L pour la sélénoprotéine P (SePP),  $115,5 \pm 45,8$  U/g Hb pour l'activité de la GPX1 et de  $249,2 \pm 43,1$  U/L pour l'activité de la GPX3. Le Se plasmatique était significativement corrélé à la SePP plasmatique et à l'activité de la GPX1 ce qui laisse penser que ces deux sélénoprotéines n'ont pas atteint leur expression maximale. Les concentrations de la SePP chez les hypertendus étaient significativement plus élevées que celles des normotendus, on peut affirmer que la pathophysiologie de l'HTA est affectée par la SePP.

Notre étude sur les cardiopathes a montré une différence significative ( $P = 0,016$ ) entre le groupe des malades ( $80,7 \pm 22,6$  µg/L) et les témoins ( $90,4 \pm 18,8$  µg/L). Une association en forme en U a été trouvée entre le Se plasmatique d'une part et les valeurs de la pression artérielle, le cholestérol total et les triglycérides d'autre part. Les résultats de la régression logistique suggèrent une association inverse significative entre le risque de l'atteinte cardiovasculaire et les taux de la SePP et de la GPX3.

Etant donné la complexité de la biologie du Se, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour atteindre l'objectif d'optimisation du statut en Se afin de promouvoir la santé et de prévenir les maladies cardiovasculaires dans la population algérienne.

**Mots clés :** Sélénium, maladies cardiovasculaires, apport alimentaire, sélénoprotéines.

## Abstract

The beneficial role of the trace element selenium (Se) as an essential nutritional factor is known and is attributed to its presence within selenoproteins in the form of the amino acid selenocysteine (Sec). The importance of selenium status in modifying an individual's response to stress has been linked to the development of many diseases, including cardiovascular disease.

The objective of this study was to evaluate the Se status in the general population of western Algeria, and to study the impact of selenium status and selenoprotein expression on the development of cardiovascular disease.

Various markers of Se status were measured in the general population and their means were:  $63.4 \pm 32.1$  µg/day for daily dietary Se intake,  $91.9 \pm 18.3$  µg/L for plasma Se,  $5.5 \pm 2.0$  mg/L for selenoprotein P (SePP),  $115.5 \pm 45.8$  U/g Hb for GPX1 activity and  $249.2 \pm 43.1$  U/L for GPX3 activity. Plasma Se was significantly correlated with plasma SePP and GPX1 activity suggesting that these two selenoproteins did not reach their maximum expression. SePP concentrations in hypertensive patients were significantly higher than those in normotensive patients, it can be stated that the pathophysiology of hypertension is affected by SePP.

Our study of cardiovascular patients showed a significant difference ( $P=0.016$ ) between the patient group ( $80.7 \pm 22.6$  µg/L) and controls ( $90.4 \pm 18.8$  µg/L). A U-shaped association was found between plasma Se on the one hand and blood pressure values, total cholesterol, and triglycerides on the other. The results of logistic regression suggest a significant inverse association between the risk of cardiovascular disease and the levels of SePP and GPX3.

Given the complexity of Se biology, further research is needed to reach the goal of optimizing Se status to promote health and prevent cardiovascular disease in the Algerian population.

**Keys words :** Selenium, cardiovascular diseases, dietary intake, selenoproteins.

## المخلص

يلعب السيلينيوم (Se)، أحد العناصر الغذائية الدقيقة، دوراً أساسياً من خلال وجوده في بروتينات السيلينيوم في شكل حمض أميني سيلينوسيسئين (Sec). ارتبطت أهمية حالة السيلينيوم في قدرة الفرد على تغيير الاستجابة للتغيرات بتطور العديد من الأمراض، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم حالة Se لدى سكان الغرب الجزائري، ودراسة تأثير تغيرات Se وكذا تعبير بروتينات السيلينيوم على تطور أمراض القلب والأوعية الدموية.

تم قياس مختلف مؤشرات حالة Se في مجتمع الغرب الجزائري وكانت معدلاتها كالتالي:  $63,4 \pm 32,1$  ميكروغرام/ اليوم للاستهلاك الغذائي اليومي من Se،  $91,9 \pm 18,3$  ميكروغرام/ لتر لمستوى البلازما Se،  $5,5 \pm 2,0$  مجم / لتر للبروتين SePP،  $115,5 \pm 45,8$  وحدة / غرام هيموغلوبين للنشاط الانزيمي GPX1 و  $249,2 \pm 43,1$  وحدة / لتر للنشاط الانزيمي GPX3. ارتبطت مستويات Se في البلازما بشكل كبير مع مستويات تراكيز SePP والنشاط الانزيمي GPX1 مما يشير إلى أن هذين البروتينين لم يصلا إلى أقصى تعبير لهما. كانت تراكيز SePP في مرضى ارتفاع ضغط الدم أعلى بكثير من تلك الموجودة لدى الأصحاء، ويمكن القول أن الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع ضغط الدم تتأثر ب-SePP.

أظهرت دراستنا عن أمراض القلب فرقا معنويا ( $P = 0,016$ ) بين مجموعة المرضى ( $80,7 \pm 22,6$  ميكروغرام / لتر) ومجموعة الضوابط ( $90,4 \pm 18,8$  ميكروغرام / لتر). تم العثور على ارتباط على شكل حرف U بين البلازما Se من ناحية وضغط الدم والكوليسترول الكلي وقيم الدهون الثلاثية من ناحية أخرى. تشير نتائج الانحدار اللوجستي إلى وجود ارتباط عكسي كبير بين خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ومستويات SePP و GPX3.

نظراً لتعقيد علم آحياء عنصر Se، هناك حاجة إلى مزيد من البحوث للوصول إلى الهدف المتمثل في تحسين حالة Se لتعزيز الصحة والوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية لدى السكان الجزائريين.

**الكلمات المفتاحية:** السيلينيوم، أمراض القلب والأوعية الدموية، المدخول الغذائي، بروتينات السيلينيوم.