

RÉPARTITION TISSULAIRE DE LA RADIOACTIVITÉ CHEZ LE MOUTON AYANT REÇU DE LA ⁷⁵SE-SÉLÉNOMÉTHIONINE (1)

M. HIDIROGLOU et K. J. JENKINS

*Institut de Recherches zootechniques
(Animal Research Institute),
Ministère de l'Agriculture,
Ottawa (Canada)*

RÉSUMÉ

Par voie buccale ou intraveineuse, nous avons administré de la ⁷⁵Se-sélénométhionine à 30 moutons, à raison de 5,5 µCi par kg de poids vif. Ces animaux ont été abattus 3, 5 et 24 heures après l'administration de l'isotope. Dix moutons ont été utilisés aux intervalles de temps précités. Des radioactivités maximales ont été obtenues dans les tissus 24 heures après l'administration orale, 3 et 5 heures après l'administration intraveineuse (IV), ces dernières étant toujours plus hautes que les premières. C'est ainsi que dans certains tissus à forte synthèse protéique tel le pancréas par exemple, le marquage le plus élevé a été noté. Des radioactivités plasmatiques plus élevées que celles des érythrocytes ont été observées en général plutôt après une administration intra-veineuse qu'orale. Il y a lieu de mentionner que ces radioactivités étaient en majeure partie incorporées dans les protéines.

Les mesures de radioactivité effectuées sur le sang entier ont montré que durant les 30 premières minutes suivant l'administration du radioisotope par voie intraveineuse, il y a eu une baisse subite suivie d'une remontée atteignant un pic de radioactivité à 60 minutes, puis à nouveau une décroissance graduelle et continue.

INTRODUCTION

La sélénométhionine joue un rôle important dans la nutrition en sélénium des ruminants, du fait que cet acide aminé prédomine proportionnellement aux autres formes sélénées des fourrages. (JENKINS et HIDIROGLOU, 1967). Ainsi, en analysant la luzerne, nous trouvons que plus de 70 p. 100 de son contenu en sélénium se présente

(1) Contribution n° 540 Animal Research Institute, Ottawa, Canada.

sous forme de sélénométhionine (PETERSON et SPEDDING, 1963). En outre, bien que l'emploi de la ^{75}Se -sélénométhionine dans les scintigraphies de l'homme (SULLIVAN *et al.*, 1966) ait suscité un certain intérêt quant à son métabolisme chez les animaux de laboratoire (AWWAD *et al.*, 1967), très peu d'études ont été publiées à ce sujet chez les ruminants (HIDIROGLOU et JENKINS, 1972). Le présent mémoire est consacré à la distribution de la radioactivité dans les tissus du mouton 24 h, ou moins, après une administration de ^{75}Se -sélénométhionine par les voies orale ou intraveineuse.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'expérience a été effectuée sur 30 moutons de race *Shropshire* nourris pendant plusieurs mois avec un foin contenant 0,02-0,03 p.p.m. de sélénium.

Par voie buccale ou voie intraveineuse, de la ^{75}Se -sélénométhionine (act. spécifique 1 mCi/mg de sélénométhionine), a été administrée à ces 30 moutons à raison de 5,5 μCi par kg de poids vif. Les animaux ont été abattus 3,5 et 24 h (tabl. 1) après l'administration de l'isotope, et chaque fois 10 moutons ont été affectés aux intervalles de temps précités. Il y a lieu de préciser que les animaux de poids égal ont été utilisés par paire, l'une recevant le radioisotope par voie orale et l'autre par voie intraveineuse. Après l'administration de la ^{75}Se -sélénométhionine, les animaux ont été placés dans des cages à métabolisme. Du sang a été recueilli aux intervalles de temps indiqués au tableau 2. Il a été centrifugé à 1 000 g pendant 15 minutes afin de séparer le plasma des érythrocytes. Le plasma a par la suite subi les transformations ci-après : précipitation avec de l'acide trichloroacétique (ATA) 20 p. 100 puis lavage du sédiment à l'ATA deux fois, à l'alcool à 80° et ensuite à l'éther.

Mesure de la radioactivité

Des aliquots en triple (environ 50-100 mg) des différents tissus frais (tabl. 1) ont été dissous dans 5 ml d'hydroxide d'hyamine et leur radioactivité a été mesurée à l'aide d'un spectromètre Packard, Modèle 3002. Il en a été de même de la radioactivité du plasma et des érythrocytes, laquelle a été aussi mesurée en triplicata (tabl. 2 et 3). En outre, la radioactivité du sang entier de six moutons a été mesurée 5 minutes après l'administration intraveineuse du radioisotope, puis toutes les 10 minutes au cours de la première heure (fig. 1).

Analyses statistiques

Elles ont été conduites au moyen de l'analyse de variance. Étant donné que l'écart-type de la moyenne était proportionnel à la moyenne, il s'est avéré nécessaire de se servir de la transformation logarithmique afin de stabiliser la variance (SNEDECOR et COCHRAN, 1967). A la suite de ces transformations, les écarts-types furent plus normalement répartis autour de la moyenne.

RÉSULTATS

A. — Radioactivités dans les tissus

Si on compare les activités tissulaires en fonction du temps qui a suivi l'administration orale de cet acide aminé sélénié, on remarque que les radioactivités sont plus faibles à 3 ou 5 heures qu'à 24 heures (tabl. 1) temps où le plus de radioactivité se trouve absorbée par le jéjunum du mouton (HIDIROGLOU et JENKINS, 1973).

TABLEAU I

Distribution de la radioactivité parmi les différents tissus du mouton après l'administration d'une seule dose de ⁷⁵Se-sélénométhionine, 5 (5 μ Ci kg de poids vif) par voie orale ou intraveineuse.

Les valeurs sont données en logarithmes des coups/mm/g de tissu frais

Tissu	Mode d'administration	3	5	24	ET	Signification statistique	Tissu	Mode d'administration	3	5	24	ET	Signification statistique
Foie	Orale	4,36	4,13	4,59	0,08	**	Capsules surrenales	Orale	4,14	3,99	4,71	0,07	**
	IV	4,76	4,81	4,69	0,05			IV	4,91	4,81	4,88	0,08	
	ET	0,11	0,03	0,03				ET	0,11	0,05	0,05		
	Sig.	*	**	*				Sig.	**	**	*		
Pancreas	Orale	4,45	4,40	4,99	0,06	**	Reins (cortical)	Orale	4,26	4,28	5,13	0,13	**
	IV	5,31	5,57	5,26	0,08			IV	5,17	5,30	5,35	0,08	*
	ET	0,08	0,06	0,14				ET	0,12	0,04	0,13		
	Sig.	**	**					Sig.	**	**			
Rate	Orale	4,09	3,86	4,42	0,06	**	Poumons	Orale	3,98	3,91	4,29	0,04	**
	IV	4,65	4,66	4,72	0,05			IV	4,57	4,60	4,56	0,07	
	ET	0,08	0,05	0,04				ET	0,09	0,05	0,02		
	Sig.	**	**	**				Sig.	**	**	**		
Bile	Orale	3,43	3,38	3,35	0,08	**	Muscle	Orale	3,63	3,80	4,09	0,11	
	IV	4,34	3,57	3,27	0,15			IV	4,36	3,76	4,06	0,2	
	ET	0,16	0,12	0,08				ET	0,11	0,07	0,06		
	Sig.	**						Sig.	**				
							Cœur	Orale	3,97	3,86	4,15	0,04	**
						IV		4,30	4,32	4,41	0,06		
						ET		0,07	0,04	0,03			
								Sig.	**	**	**		

* : P < 0,05 ; ** : P < 0,01.

+ : 30 moutons de 40-50 kg de poids vif ont servi, cinq pour chaque mode ou temps d'administration.

ET : Erreur type.

Par contre, lors de l'administration de la ^{75}Se -sélénométhionine par voie IV, aucune différence significative n'a été observée ($P > 0,05$) dans la concentration de radioactivité tissulaire au cours des 3, 5 et 24 heures.

En comparant à présent les activités tissulaires suivant les modes d'administration employés, on a remarqué qu'exception faite des radioactivités enregistrées à 24 h dans les reins, le pancréas, les muscles et la bile, et à 5 h dans les deux derniers tissus, les radioactivités tissulaires étaient toujours plus hautes après une administration intraveineuse plutôt qu'orale. De 3 à 5 heures après l'administration IV du radioisotope, on a observé que les concentrations de radioactivité pancréatique et rénale étaient nettement plus hautes que dans les autres tissus et avaient tendance à persister même lors de l'échantillonnage de 24 h. De remarquables concentrations de radioactivité ont aussi été notées dans certains autres tissus tels que les capsules surrénales et le foie, suivies de celles de la rate et du poulmon. Après une période de 3 et 5 heures, après l'administration orale, le pancréas se classait encore en tête, suivi de près par le foie, les reins et les capsules surrénales. Pendant ce temps, la concentration de radioactivité dans les différents tissus suivait plus ou moins le même ordre de classement que lors de l'administration IV. Au bout de 24 heures après l'administration, orale, la plus forte concentration s'observait dans les reins, puis dans le pancréas, les capsules surrénales et le foie.

B. — Radioactivité dans le plasma

Si des radioactivités nettement plus élevées se sont manifestées dans le plasma au cours des deux premières heures qui ont suivi une administration intraveineuse de ^{75}Se -sélénométhionine, ces différences se sont atténuées dans les heures suivantes tout en laissant cependant la priorité à une radioactivité légèrement plus haute chez les sujets administrés par voie intraveineuse (tabl. 2). Une heure après l'administra-

TABLEAU 2

*Radioactivité dans le plasma du mouton
après administration d'une seule dose de ^{75}Se -sélénométhionine par voie orale ou intraveineuse
(Logarithmes de coups/mn/ml plasma)*

Heures après administration	Orale	Intraveineuse	ET	Signification
1	3,61	4,41	0,06	**
2	4,02	4,37	0,04	**
3	4,23	4,38	0,06	
4	4,32	4,36	0,06	
5	4,33	4,36	0,05	
6	4,31	4,34	0,05	
7	4,30	4,33	0,05	
24	4,15	4,2	0,02	

+ : Voir tableau 1.

** : $P < 0,01$.

tion IV de l'isotope, 90 p. 100 de la radioactivité plasmatique se trouvait dans l'insoluble ATA (acide trichloracétique à 20 p. 100), et ce taux a continué d'augmenter pour atteindre 95 p. 100 à 6 h et 99 p. 100 à 24 h.

Une heure après l'administration orale, 80 p. 100 de la radioactivité du plasma était incorporée dans les protéines, augmentant progressivement pour atteindre 90 p. 100 à 24 h, ce qui confirme des observations antérieures (HIDIROGLOU et JENKINS, 1972).

C. — Radioactivité dans les érythrocytes

La radioactivité des érythrocytes, comme celle du plasma, était toujours plus haute après une administration intraveineuse plutôt qu'orale, avec une différence significative ($P < 0,01$) durant les deux premières heures. Pendant cette courte période d'échantillonnage, la radioactivité a été plus haute dans le plasma que dans les érythrocytes.

TABLEAU 3

*Radioactivité dans les érythrocytes du mouton
après administration d'une seule dose de ^{75}Se -sélénométhionine par voie orale ou intraveineuse
(Logarithmes de coups/mn/ml plasma)*

Heures après administration	Orale	Intraveineuse	ET	Signification
1	2,90	3,53	0,06	**
2	3,30	3,56	0,01	**
3	3,43	3,56	0,05	
4	3,47	3,54	0,06	
5	3,52	3,50	0,07	
6	3,50	3,52	0,06	
7	3,50	3,51	0,06	
24	3,47	3,44	0,05	

+ : Voir tableau 1.

** : $P < 0,01$.

D. — Radioactivité dans le sang entier

En ce qui concerne les radioactivités du sang entier mesurées aux courts intervalles de la 1^{re} heure qui a suivi l'administration IV, on a remarqué (fig. 1), qu'il y a eu une baisse continue de celles-ci au cours des 30 premières minutes. C'est ainsi qu'à ce moment-là, la radioactivité était seulement 44 p. 100 de celle mesurée à 5 minutes. Par la suite on a constaté une remontée et à 60 minutes, la radioactivité atteignait 78 p. 100 de celle indiquée à 5 minutes. Les mesures suivantes ont accusé une baisse continue.

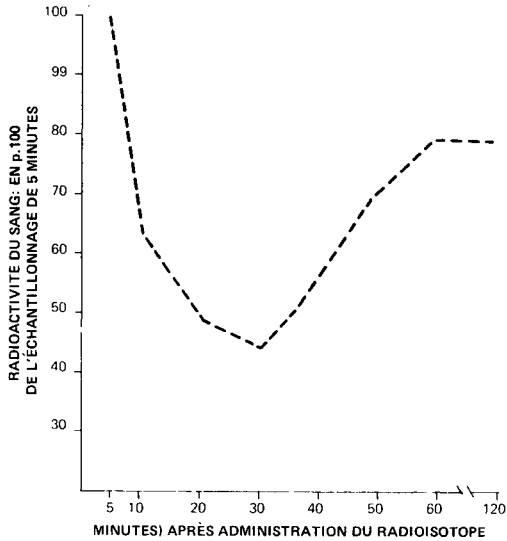


FIG. 1

DISCUSSION

Les résultats que nous venons de présenter démontrent que les activités spécifiques les plus hautes sont trouvées dans les pancréas, reins et foie du mouton ce qui confirme le travail de HANSON et JACOBSON (1966) chez la Souris, et celui de AWWAD (1966) chez le Rat. Ces lieux de prédilection sont, selon VANLERENBERGHE et coll. (1968) dus au fait que cet acide aminé s'incorpore très rapidement dans les protéines de ces trois organes. Le fait que 3 heures après une administration IV, les concentrations les plus hautes parmi les tissus échantillonnés aient été trouvées dans le pancréas du mouton confirme les résultats de BLAU et MANSKE (1961). D'après ces auteurs, cet organe est le lieu de prédilection pour cet acide aminé sélénié du fait que 7 p. 100 de la sélénométhionine y a été concentrée 1 à 2 heures après son administration par voie intraveineuse. Indépendamment du mode d'administration, le taux de marquage des muscles se rangeait parmi les plus faibles, ce qui a déjà été rapporté par NEEHLING *et al.* (1968), HIDIROGLOU et JENKINS (1972). Une concentration élevée de la radioactivité a été remarquée dans la bile 3 heures après une injection intraveineuse, avec une décroissance rapide à 5 et 24 heures, ce qui semble confirmer les résultats de VANLERENBERGHE et coll. (1968) chez le Rat.

Nos résultats sur la nature de produits marqués présents dans le plasma concordent avec ceux rapportés par EVATT et LEVIN (1961) sur les lapins. Ces auteurs ont également trouvé que plus de 99 p. 100 de la radioactivité plasmatique était incorporée dans les protéines plasmatiques 24 heures après une administration IV de ^{75}Se -sélénométhionine.

En ce qui concerne la différence du taux de l'incorporation dans les plasmas et les érythrocytes nos résultats semblent confirmer ceux de ROSENFELD et EPPSON

(1964) qui, lors de l'administration de ^{75}Se -sélénite, ont trouvé plus de radioactivité dans le plasma que dans les érythrocytes du mouton dans les premières heures.

Nos résultats sur l'évolution des radioactivités du sang entier semblent confirmer ceux obtenus chez le Rat par OLDENDORF et KITANO (1963). En effet, d'après ces auteurs, il se peut que la ^{75}Se -sélénométhionine administrée par voie intraveineuse au rat soit transférée au foie où elle se trouve incorporée dans les protéines pour être ensuite retransférée dans le sang.

Il y a cependant lieu de mentionner que, d'après STERNBERG et IMBACH (1967), le foie n'est pas indispensable pour l'incorporation de la sélénométhionine dans les protéines plasmatiques. Selon ces auteurs, il se peut que cet acide aminé soit intégré dans les protéines plasmatiques par transpeptidation lors de sa circulation dans le courant sanguin. Mais il est évident que ceci reste à prouver, car rien n'exclut la possibilité d'un transfert de ^{75}Se seul, sans son radical, dans une autre molécule.

CONCLUSION

L'étude de la répartition de la radioactivité au cours des 24 heures suivant l'administration orale ou IV donne une indication sur le lieu de prédilection de cet acide aminé sélénié dont les radioactivités particulièrement élevées ont été enregistrées dans le pancréas, reins et foie du mouton. En outre, un fait remarquable qui a été souligné est les rapides changements de concentrations de la radioactivité dans le sang au cours des premières minutes qui suivent l'administration IV de la ^{75}Se -sélénométhionine, ce qui donne une indication quant à la vitesse de son métabolisme.

Reçu pour publication en juillet 1974.

SUMMARY

DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN THE TISSUES OF SHEEP GIVEN ^{75}SE -SELENOMETHIONINE

We gave oral and intravenous doses of ^{75}Se -selenomethionine to 30 sheep in the proportion of 5.5 μCi per kg of liveweight. These animals were slaughtered at 3, 5 and 24 hours after isotope administration. Ten sheep were used at each of the intervals mentioned. Maximum radiactivity was obtained in the tissues 24 hours after oral administration, and 3 and 5 hours after intravenous (IV), the latter doses being stronger than the former. Highest labeling was observed in some tissues having high protein synthesis, such as the pancreas. Plasma radioactivity, higher than that of the erythrocytes, was noted more often after IV than after oral administration. Most of this radioactivity was incorporated in proteins.

Radioactivity measurements of whole blood showed that during the first 30 minutes following intravenous injection of the isotope, there is a sudden drop, then a rise reaching a peak of radioactivity at 60 minutes, followed again by a gradual and continuous decrease.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AWWAD K. J., ADELSTEIN S. J., POTCHEN E. J., DEALY J. B. JR., 1967. The interconversion and reutilization of injected ^{75}Se -selenomethionine in the rat. *J. Biol. Chem.*, **242**, 492-500.
 AWWAD K. J., POTCHEN E. J., ADELSTEIN S. J., DEALY J. B., 1966. The regional distribution of ^{75}Se -selenomethionine in the rat. *Metabolism Clin. Expt.*, **15**, 370-378.

- BLAU M., MANSKE R. F., 1961. The pancreas specificity of ^{75}Se -selenomethionine. *J. Nucl. Med.*, **2**, 102-105.
- EVATT B., LEVIN J., 1969. Measurement of Thrombopoiesis in rabbits using ^{75}Se -selenomethionine *Clin. Invest.*, **48**, 1615-1626.
- HANSON ESKIL, JACOBSON S. O., 1966. Uptake of ^{75}Se -selenomethionine in the tissues of the mouse studied by whole-body autoradiography. *Biochem. Biophys. Act.*, **115**, 285-293.
- HIDIROGLOU M., JENKINS K. J., 1972. Le sort du radiosélénium administré dans le rumen ou dans la caillette du mouton. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, **12**, 599-616.
- JENKINS K., HIDIROGLOU M., 1967. The incorporation of ^{75}Se -selenite into dystrophogenic pasture grass. The chemical nature of the selenocompounds formed and their availability to young ovine. *Can. J. Biochem.*, **45**, 1027-1040.
- NEETHLING L. P., BROWN J. M. M., DEWET P. J., 1968. The toxicology and metabolic rate of selenium in sheep. *J. S. Afr. Vet. Med. Ass.*, **39** (3), 25-33.
- OLDENDORF H. W., KITANO M., 1963. Selenomethionine reappearance in blood following intravenous injection. *J. Nuc. Med.*, **4**, 231-233.
- PETERSON P. J., SPEDDING D. J., 1963. The excretion by sheep of ^{75}Se incorporated into red clover (*Trifolium mature* L.). The chemical nature of the excreted selenium and its uptake by three plant species. *N. Z. J. Agr. Res.*, **6**, 13-23.
- ROSEFELD I., EPPSON H. F., 1964. Metabolism of selenium in sheep, p. 53-64. In « Metabolic effects and metabolism of Se in animals ». *Agric. Exp. Station, Wyoming*, Bulletin 414.
- SNEDECOR G. W., COCHRAN W. G., 1967. *Statistical methods*. Sixth ed. p. 239 Iowa State University.
- STERNBERG J., IMBACH A., 1967. Metabolic studies with seleniated compounds. II. Turnover studies with ^{75}Se -Methionine in rats. *J. Applied Rad. Isotop.*, **18**, 569-578.
- SULLIVAN B. H., MEANEY T. F., RODRIGUEZ-ANTUNEZ A., BROWN C. H., 1966. Diagnosis of carcinoma of the pancreas by selective coeliac arteriography and ^{75}Se -photoscanning. *Recent advances in gastro-enterology*, **4**, 382-384.
- VANLERENBERGHE J., TURPIN N., CASSAIGNE R., 1968. Distribution régionale et excrétion biliaire de Sélénométhionine chez le Rat. *C. R. Acad. Sc. Paris*, **267**, 100-102.
-