

## SÉLÉNIUM PLASMATIQUE ET CARDIOMYOPATHIE PÉRIPARTUM À BAMAKO (MALI)

A. CÉNAC, K. TOURÉ, M.B. DIARRA, C. SERGEANT, Y. JOBIC, K. SANOGO, M. DEMBELE, V. FAYOL, M. SIMONOFF

*Med Trop* 2004; 64 : 151-154

**RÉSUMÉ** • L'insuffisance cardiaque péripartum, fréquente en Afrique soudano-sahélienne, est une cardiomyopathie dilatée de cause inconnue. Parmi les facteurs de risque identifiés une carence alimentaire en sélénium est discutée. Le but de ce travail est de définir le sélénium plasmatique de patientes en insuffisance cardiaque par cardiomyopathie péripartum à Bamako (République du Mali) et de le comparer à celui de sahéliennes en bonne santé à statut obstétrical identique. Afin de préciser le statut en sélénium à Bamako (République du Mali) les auteurs ont dosé le sélénium plasmatique chez 28 Maliennes atteintes de cardiomyopathie dilatée péripartum. Elles ont été appariées à 28 Nigériennes en bonne santé, d'âge comparable et allaitantes, constituant le groupe témoins. Le critère d'appariement a été la parité des malades et des témoins (nombre identique ou proche d'accouchements). Le test de Wilcoxon (test non paramétrique) a été appliqué pour comparer les 2 groupes, une valeur de  $p < 0,05$  étant significative. Le sélénium plasmatique des patientes de Bamako ( $65 \pm 17$  ng/ml) est significativement plus bas que celui des Nigériennes en bonne santé de Niamey ( $78 \pm 17$  ng/ml,  $p = 0,01$ ). Conclusion. La séléniémie des malades avec cardiomyopathie dilatée péripartum à Bamako est plus basse que dans la population témoin appariée, en accord avec les faits constatés antérieurement à Niamey.

**MOTS-CLÉS** • Cardiomyopathie péripartum - Sélénium - Afrique - Bamako - Mali.

### PLASMA SELENIUM AND PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY IN BAMAKO, MALI

**ABSTRACT** • Peripartum heart failure due to unexplained dilated cardiomyopathy is a common disorder in Savannah-Sahelian Africa. One of the many suspected risk factors identified is selenium deficiency. The purpose of this study was to measure plasma selenium levels in patients with peripartum heart failure due to cardiomyopathy in Bamako, Republic of Mali and compare data with healthy Sahelian women with the same obstetrical status. Plasma selenium was measured in a patient group consisting of 28 Malian women presenting peripartum heart failure and in a control group of 28 healthy breast-feeding Nigerien women of comparable age. The criteria for matching the two groups was parity (similar number of deliveries) since multiparity is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. The Wilcoxon test (nonparametric) was used to compare the 2 groups considering a  $p$  value  $< 0.05$  as significant. Plasma selenium was significantly lower in patients from Mali than in controls from Niger ( $65 \pm 17$  ng/ml vs.  $78 \pm 17$  ng/ml,  $p = 0.01$ ). The results of this study showing lower plasma selenium in Bamako patients with peripartum cardiomyopathy than in a matching healthy control population confirms the previous data from the Niamey study.

**KEY WORDS** • Peripartum cardiomyopathy - Selenium - Africa - Bamako - Mali.

• Travail de l'Unité de Formation et de Recherche en Médecine de Brest (A.C., Professeur des Universités, EA-948), Université de Bretagne Occidentale et service de Médecine interne 4, CHU de la Cavale Blanche, 29609 Brest, France (Coopération française), de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bamako (K.T., Professeur de Cardiologie; K.S., Docteur en Médecine, Cardiologue, chef du service de cardiologie) et Service de Cardiologie, Hôpital du Point G, Bamako, Mali, de l'Hôpital Gabriel Touré (M.B.D., Docteur en Médecine, Cardiologue), Bamako, Mali, du Laboratoire de Chimie nucléaire analytique et Bio-environnementale (C.S., Chargée de Recherche au CNRS), CNRS-UMR5084, Gradignan, France, du Service de Cardiologie - Pr J. Blanc- (Y.J., Docteur en Médecine, Cardiologue, CHU de la Cavale Blanche, Brest, France, du Service de Radiologie (M.D., Docteur en médecine), Hôpital du Point G, Bamako, Mali, (V.F., Docteur en Pharmacie, Chef du laboratoire de vitaminiologie, Laboratoire Pasteur-Méneux, Lyon, France du Laboratoire de Chimie nucléaire analytique et Bio-environnementale (M.S., Directrice de recherche), CNRS-UMR5084, Le Haut Vigneau, 33175 Gradignan, France.

• Correspondance: A. CÉNAC, service de Médecine interne 4, CHU de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest, France • Fax (33) 02 98 34 78 82 •

• E-mail : arnaud.cenac@chu-brest.fr •

• Article reçu le 3/03/2003, définitivement accepté le 14/04/2004.

L'insuffisance cardiaque péripartum est constamment l'expression clinique d'une cardiomyopathie dilatée péripartum (CMDPP) (1). Elle est fréquente en Afrique subsaharienne, particulièrement en région soudano-sahélienne (Fig. 1). Elle frappe majoritairement des femmes de condition sociale modeste vivant en milieu rural (1, 2). Le tableau hémodynamique est celui des cardiomyopathies dilatées (3). En dépit de recherches multiples (1, 3-8) sa cause n'est pas connue. Une origine polyfactorielle est envisagée (3), par analogie avec des faits identifiés lors d'études épidémiologiques. Ainsi la maladie de Keshan (9), cardiomyopathie endémique chinoise frappant électivement l'enfant et la femme en période d'activité génitale, est liée épidémiologiquement à une carence d'apport alimentaire en sélénium. Les populations exposées à cette maladie, qui vivent en milieu rural exclusivement, ont des taux sanguins de sélénium très bas (inférieur à 30 ng/ml), consomment des céréales très pauvres en sélénium, et sont protégées de la maladie par une sup-



Figure 1 - Carte des lignes d'égalité précipitations moyennes de l'Afrique. 600 mm de pluie/an correspond à la région sahélienne, 1200 mm/an à la région soudanaise

plémentation en sélénium à doses traces, réalisée avant l'apparition des symptômes. Une fois les signes cliniques présents l'apport de sélénium est incapable de guérir l'affection. Cette notion a des conséquences pratiques importantes puisque de vastes campagnes de supplémentation en sélénium, menées dans plusieurs provinces chinoises, ont eu un effet préventif spectaculaire (9, 10). En dehors de la maladie de Keshan et exceptionnellement, on a attribué à une carence d'apport alimentaire en sélénium le développement d'une cardiomyopathie dilatée mortelle (11). L'évaluation du statut en sélénium est actuellement possible par des méthodes précises de dosage dans le sang, le plasma, les phanères (ongles, cheveux) et les aliments (12).

Dans une étude menée à Niamey par certains d'entre nous, un taux plasmatique bas de sélénium a été fréquemment constaté chez des Nigériennes atteintes de cardiomyopathie dilatée péripartum. Ainsi, à Niamey, un taux bas de sélénium plasmatique est un facteur de risque de CMDPP (6).

Le but du travail présenté ici était d'étudier le statut plasmatique en sélénium d'Africaines vivant à Bamako (République du Mali), atteintes de CMDPP, afin de savoir si elles avaient le même facteur de risque. Les mêmes méthodes de dosage que pour les patientes de Niamey ont été utilisées et les résultats des patientes de Bamako comparés à ceux, connus, d'un groupe témoin en bonne santé de Niamey.

## MALADES ET MÉTHODES

La partie clinique de l'étude s'est déroulée dans les services de cardiologie des hôpitaux du Point G et Gabriel Touré à Bamako (Mali) de 1996 à 1998. Le critère d'inclusion dans l'étude (13) des malades hospitalisées était le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche ou globale, apparue au dernier mois d'une grossesse ou dans les 5 mois de la période postpartum, avec dilatation ventriculaire et syndrome hypokinétique (fraction d'éjection ventriculaire gauche effondrée). Les critères d'exclusion étaient : la notion d'une cardiopathie antérieure à la grossesse sauf syndrome identique, une augmentation d'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche constatée en échocardiographie, un prélèvement sanguin réalisé à distance de l'inclusion. L'hypertension artérielle au moment du diagnostic n'était pas un critère d'exclusion dans la mesure où la paroi ventriculaire était d'épaisseur normale en échographie. Un prélèvement sanguin veineux sur héparinate de lithium était centrifugé et le plasma ainsi obtenu conservé par congélation à  $-80^{\circ}\text{C}$  dans des cryotubes. Les dosages sur les échantillons de plasma ont été réalisés en France après acheminement des tubes dans l'azote liquide ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). Le sélénium a été dosé par méthode PIXE (Particle Induced X-ray Emission) (14) développée dans le laboratoire de Chimie nucléaire de Gradignan sous la direction de Monique Simonoff et Claire Sergeant. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un groupe de nigériennes en bonne santé, prélevées antérieurement à Niamey (République du Niger) et dont le sélénium plasmatique avait été déterminé avec les mêmes méthodes de dosage (6). Dans ce but de comparaison, les patientes incluses à Bamako ont été appariées 2 à 2 aux femmes témoins, en bonne santé, de Niamey. Le critère d'appariement était une parité (nombre d'accouchements) identique. En l'absence d'état civil écrit, l'âge n'a pas été retenu. Les comparaisons statistiques 2 à 2 entre « patientes » de Bamako et « témoins » de Niamey ont été faites avec le test des rangs de Wilcoxon (test non paramétrique). Une valeur de  $p < 0,05$  correspondait à une différence significative. Les calculs ont été faits avec le logiciel Stat View version 4.5 sur ordinateur PowerMacintosh G4 (MacOS 9.1).

## RÉSULTATS

Cinquante-trois patientes de Bamako ont été incluses car elles répondaient aux critères. Parmi elles, 28 ont été sélectionnées parce que le prélèvement sanguin avait été fait le jour de l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire avant que le régime alimentaire de l'hôpital n'influence leur statut en sélénium. Elles ont été appariées 2 à 2 à 28 des 36 témoins en bonne santé de Niamey sur le critère du nombre d'accouchements. Les résultats sont indiqués dans le tableau I. Il indique les informations relatives aux 2 séries de 28 observations appariées avec pour chacune la parité et la concentration de sélénium plasmatique. La partie basse de ce tableau contient les statistiques descriptives : moyenne, déviation standard, minimum et maximum des valeurs déterminées. Les parités sont identiques, égales à  $5 \pm 3$  pour les patientes

Tableau I - Appariement des patientes de Bamako avec les témoins de Niamey. Le critère choisi pour l'appariement est le nombre d'accouchements par femme (parité identique ou proche).

	Bamako-CMDPP		Niamey-Témoins	
	Parité	Se-P(ng/ml)	Parité	Se-P(ng/ml)
1	7	59	7	93
2	3	79	3	56
3	6	55	8	101
4	7	58	10	60
5	4	48	3	77
6	7	65	6	78
7	1	46	2	105
8	6	66	5	88
9	9	65	10	64
10	2	88	2	87
11	5	57	4	69
12	10	59	9	76
13	7	33	5	72
14	8	65	9	99
15	8	83	8	105
16	6	69	6	73
17	1	89	2	97
18	6	70	4	60
19	2	68	2	63
20	11	79	9	75
22	3	63	3	103
23	6	90	4	81
24	3	45	2	49
25	1	44	1	76
26	1	41	2	77
27	2	108	2	63
28	1	66	1	78
<b>m</b>	<b>5</b>	<b>65</b>	<b>5</b>	<b>78</b>
<b>DS</b>	<b>3</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
<i>Nombre</i>	28	28	28	28
<i>Minimum</i>	1	33	1	49
<i>Maximum</i>	11	108	10	105

CMDPP : cardiomyopathie dilatée péripartum.

Se-P : sélénium plasmatique

m = moyenne, DS = déviation standard

de Bamako et les témoins de Niamey. Pour le sélénium, les résultats des patientes de Bamako ( $65 \pm 17$  ng/ml) sont significativement plus bas que ceux des témoins de Niamey ( $78 \pm 17$  ng/ml,  $p = 0,01$ ).

## DISCUSSION

Une carence alimentaire collective en sélénium est un facteur de risque de cardiomyopathie endémique (15). L'exemple chinois de la maladie de Keshan a été mis en évidence par une enquête épidémiologique de terrain (9) et confirmé par une vaste étude d'intervention (10). La prévention collective d'une telle maladie au pronostic vital, par la supplémentation en sélénium à doses traces, est un enjeu majeur de santé publique. Cette supplémentation est peu onéreuse. Le message humanitaire est encore plus fort quand il s'agit de communautés à faibles revenus peu ou pas médicalisées. C'est le cas de la majeure partie de l'Afrique soudano-sahélienne, très vaste zone où la croissance démographique est de 2,6 à 3,3 % par an alors que les ressources agricoles y sont souvent précaires. Pauvreté des sols et pro-

gression de la désertification y coexistent. Dans cette zone la cardiomyopathie dilatée péripartum est endémique (2, 3). Lors d'un travail antérieur en région sahélienne, à Niamey (République du Niger) (6), nous avons décrit une séléniémie basse à l'admission hospitalière d'un pourcentage élevé (40%) d'Africaines avec insuffisance cardiaque par CMDPP. A Bamako, zone soudanienne, cette même maladie est diagnostiquée fréquemment dans les hôpitaux, comme en zone sahélienne à Niamey (16). Pour cette raison nous avons étendu l'étude à Bamako. La concentration plasmatique de sélénium est un indicateur du statut nutritionnel en cet élément-trace (12, 17). Pour comparer les séléniémies des patientes de Bamako à celles de Niamey l'appariement des patientes et des témoins a été choisi sur la base d'un nombre de grossesses et d'accouchements proche ou identique. En effet la multiparité est un facteur de risque connu de CMDPP (1, 3). L'appariement, sur la base de parités proches, réduit ce facteur de dispersion et valorise la comparaison. Les séléniémies sont significativement plus basses chez les malades de Bamako que chez les témoins de Niamey (Nigériennes allaitantes en bonne santé). Mais ces résultats ne donnent pas d'indication sur le rôle éventuel de ce statut bas en sélénium dans le développement de la CMDPP, ni sur l'évolution de ce statut, variable dans le temps. Les conditions de notre étude ne permettent pas d'éliminer ce facteur de variation et fixent les limites pour l'interprétation des résultats. En effet les valeurs des séléniémies des patientes de Bamako ont été comparées à celles de Nigériennes en bonne santé vivant à Niamey, ville distante de 2000 km, où les conditions de vie peuvent être différentes bien que ces 2 villes appartiennent à la même aire soudano-sahélienne. En outre les prélèvements d'échantillons ont été faits à des périodes éloignées dans le temps. Enfin pour établir une relation entre séléniémie basse et insuffisance cardiaque par CMDPP il aurait été préférable de comparer nos patientes avec CMDPP à des malades-témoins atteintes d'insuffisance cardiaque d'autre origine que la CMDPP. Par ailleurs, le statut en sélénium peut subir des variations saisonnières liées à la disponibilité des produits alimentaires sur les marchés locaux et aux revenus des ménages (résultats personnels non publiés). Une étude récente à Bamako, contemporaine de la période d'inclusion de nos patientes, a montré la variabilité des pratiques alimentaires à domicile suivant le niveau socio-économique (18). Or, en Afrique soudano-sahélienne, ce sont les femmes de condition sociale modeste qui sont préférentiellement touchées par la CMDPP (3, 7), fait qui suggère l'intervention d'un facteur nutritionnel. En outre la carence en sélénium n'aurait pas d'action directe sur le fonctionnement cardiaque mais majorerait l'action infectieuse d'entérovirus sur le myocarde (19). Cette thèse, évoquée pour expliquer la maladie de Keshan, est confortée par les travaux expérimentaux menés chez la souris (20). D'autres hypothèses d'interaction carence en sélénium-infection peuvent être proposées. La mise en évidence récente d'une relation épidémiologique entre infection à *Chlamydia pneumoniae* et cardiomyopathie dilatée péripartum à Niamey suggère que cette voie de recherche mérite d'être approfondie (8). Mais la preuve du rôle du sélénium dans cette cardiomyopathie endémique africaine relève aussi

d'études d'intervention sur le terrain par supplémentation des groupes à risque. La supplémentation par des doses traces de sélénium (1 mg par semaine de sélénite de sodium) semble dépourvue d'inconvénients (10).

**Remerciements.** Ce travail a bénéficié du soutien du Ministère (français) de la Coopération (Programme CAMPUS), de la Fédération française de cardiologie et de la Fondation de France. Nous remercions également les Professeurs Philippe Penther et Jacques Boschat pour leur aide, le Professeur Jacques Delarue et Jean-François Morin pour leurs conseils.

---

## RÉFÉRENCES

---

- 1 - DAVIDSON N, PARRY EHO - Peripartum cardiac failure. *Q J Med* 1978 ; **47** : 431-461.
- 2 - CENAC A, DJIBO A - Postpartum cardiac failure in sudanese-sahelian Africa. Clinical prevalence in Westem Niger. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **58** : 319-323.
- 3 - CENAC A, GAULTIER Y, SOUMANA I, DEVELOUX M - La myocardiopathie postpartum en région soudano-sahélienne. Etudes clinique et épidémiologique de 66 cas. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1989 ; **82** : 553-558.
- 4 - REID JVO - Trial of tryptophan prophylaxis in patients liable to «African» cardiomyopathy. *South Afr Med J* 1970 ; **44** : 732-735.
- 5 - CENAC A, GAULTIER Y, DEVILLECHABROLLE A, MOULIAS R - Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988 ; **2** : 968-969.
- 6 - CENAC A, SIMONOFF M, MORETTO PH, DJIBO A - A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A Comparat ive study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol* 1992 ; **36** : 57-59.
- 7 - CENAC A, SIMONOFF M, DJIBO A - Nutritional status and plasma trace-elements in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. *J Cardiovasc Risk* 1996 ; **3** : 483-487.
- 8 - CENAC A, DJIBO A, SUEUR JM *et Coll* - Infection à Chlamydia et cardiomyopathie dilatée péri partum à Niamey (Niger). *Med Trop* 2000 ; **60** : 137-140.
- 9 - KESHAN DISEASE RESEARCH GROUP - Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J* 1979 ; **92** : 477-482.
- 10 - KESHAN DISEASE RESEARCH GROUP - Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J* 1979 ; **92** : 471-476.
- 11 - JOHNSON RA, BAKER SS, FALLON JT *et Coll* - An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med* 1981 ; **304** : 1210-1212.
- 12 - NÈVE JJ - Methods in determination of selenium states. *Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991 ; **5** : 1-17.
- 13 - PEARSON GD, VEILLE JC, RAHIMTOOLA S *et Coll* - Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000 ; **283** : 1183-1188.
- 14 - SIMONOFF M, HAMON C, MORETTO P *et Coll* - High sensitivity PIXE determination of selenium in food and biological samples using a preconcentration technique. *Nucl Instr Methods Phys Res* 1988 ; **B31** : 442-448.
- 15 - WHANGER PD - China, a country with both selenium deficiency and toxicity : some thoughts and impression. *J Nutr* 1989 ; **119** : 1236-1239.
- 16 - DIALLO BA, TOURE MK - Morbidité et mortalité cardiovasculaires à Bamako (Mali). *Cardiologie Tropicale* 1994 ; **20** : 21-25.
- 17 - ARNAUD J, CHAPPUIS P, JAUDON MC, BELLANGER J - Marqueurs biologiques nutritionnels des carences en zinc, cuivre et sélénium. *Ann Biol Clin* 1993 ; **51** : 589-604.
- 18 - AG BENDECH M, CHAULIAC M, MALVY D - Variabilité des pratiques alimentaires à domicile des familles vivant à Bamako (Mali) selon le niveau socio-économique. *Sante* 1996 ; **6** : 285-297.
- 19 - PENG T, LI Y, YANG Y *et Coll* - Characterization of enterovirus isolates from patients with heart muscle disease in a selenium-deficient area of China. *Clin Microbiol* 2000 ; **38** : 3538-3543.
- 20 - BECK MA, KOLBECK PC, ROHR LH *et Coll* - Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Vir* 1994 ; **43** : 166-170.