

## Sélénium plasmatique et cardiomyopathie dilatée à Cotonou (Bénin)

Cénac A<sup>1</sup>, Sacca-Vehoukpe J<sup>2</sup>, Poupon J<sup>3</sup>, Dossou-Yovo-Akindes R<sup>2</sup>, D'Almeida-Massougbodji M<sup>2</sup>, Tchabi Y<sup>2</sup>, Agboton H<sup>2</sup>

1. EA-948, Unité de Formation et de Recherche en Médecine de Brest (Université de Bretagne Occidentale) et service de Médecine Interne 4 - Nutrition, CHU de la Cavale Blanche, 29609 Brest, France (Coopération française).
2. USERC (Unité de Soins, d'Enseignement et de Recherche en Cardiologie), Centre National Hospitalier et Universitaire, Cotonou, Bénin.
3. Laboratoire de Toxicologie Biologique, GH Lariboisière, Fernand Widal, 2, rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10.

*Med Trop* 2009 ; **69** : 272-274

**RÉSUMÉ** • *Objectifs.* L'insuffisance cardiaque péripartum, fréquente en Afrique soudano-sahélienne, est liée à une cardiomyopathie dilatée (CMD) de cause inconnue appelée cardiomyopathie du péripartum (CMPP). Parmi les facteurs de risque identifiés, la carence alimentaire en sélénium est discutée. Le but de ce travail est d'évaluer le taux de sélénium plasmatique de patientes en insuffisance cardiaque par CMD, péripartum ou non, à Cotonou (République du Bénin) et de le comparer à celui de parturientes en bonne santé à statut obstétrical proche ou identique. *Méthodologie.* Afin de préciser le statut en sélénium à Cotonou les auteurs ont dosé le sélénium plasmatique chez 10 béninoises (âge moyen = 27,1 ans) atteintes de CMPP, chez 18 patients/es atteints/es de CMD (11 femmes, 7 hommes, âge moyen = 38,9 ans) et chez 46 béninoises « témoins » en bonne santé ayant accouché récemment (âge moyen = 29,8 ans). Le test de Wilcoxon (non paramétrique) a été utilisé pour la comparaison statistique avec un seuil < 0,05. *Résultat.* Les valeurs de séléniémie sont très proches ( $94 \pm 12 \mu\text{g/L}$  et  $97 \pm 19 \mu\text{g/L}$ ), avec des différences non significatives, dans les 2 groupes de patients/es porteuses de CMPP ou de CMD. Aucune valeur n'est inférieure à  $72 \mu\text{g/L}$ . Les valeurs sont par contre significativement plus basses ( $76 \pm 13 \mu\text{g/L}$ ,  $P = 0,0002$ ) chez les 46 témoins, accouchées récentes en bonne santé, la valeur la plus basse étant à  $57 \mu\text{g/L}$ . *Conclusion.* Les séléniémies des malades, porteuses de CMPP ou de CMD, sont plus élevées que celles des patientes du groupe témoins en bonne santé à Cotonou. Il n'existe aucune valeur très basse (<  $40 \mu\text{g/L}$ ), qu'il s'agisse des malades ou des témoins. Ces résultats, différents de ceux observés dans des études antérieures à Bamako (République du Mali) et surtout à Niamey (République du Niger), vont à l'encontre de l'hypothèse d'un déficit en sélénium à l'origine des CMD, péripartum ou non, à Cotonou.

**MOTS-CLÉS** • Cardiomyopathie dilatée. Cardiomyopathie péripartum. Sélénium. Afrique. Bénin.

### SERUM SELENIUM AND DILATED CARDIOMYOPATHY IN COTONOU, BENIN

**ABSTRACT** • *Purpose.* Peripartum cardiac failure is common in savannah-Saharan Africa. It is due to a form of dilated cardiomyopathy (DCM) known as peripartum cardiomyopathy (PPCM) that results from undetermined causes. Numerous risk factors have been identified and dietary selenium deficiency has been proposed as a possibility. The purpose of this study was to measure serum selenium levels in patients presenting cardiac insufficiency due to PPCM and DCM (nonpostpartum) in Cotonou, Benin and to compare patients with healthy postpartum women with comparable or identical obstetric features. *Methods.* Measurements of selenium status were performed in 10 women (mean age, 27.1 years) with PPCM, 18 patients of both sexes (male/female, 11/7; mean age, 38.9 years) with DCM (non-peripartum), and 46 healthy recent post partum women (mean age, 29.8 years). The Wilcoxon nonparametric test was used for data analysis with a statistical significance level at a p-value < 0.05. *Results.* Mean serum selenium values were near similar in patients presenting PPCM and DCM (non peripartum):  $94 \pm 12 \mu\text{g/L}$  versus  $97 \pm 19 \mu\text{g/L}$  respectively. This difference was not significant. No value was less than  $72 \mu\text{g/L}$ . Conversely significantly lower mean values were observed in the 46 healthy recent postpartum women:  $76 \pm 13 \mu\text{g/L}$  ( $p = 0.0002$ ). The lowest value was  $57 \mu\text{g/L}$ . *Conclusion.* Serum selenium measurements in Cotonou showed that levels were higher in patients presenting PPCM or DCM (nonperipartum) than in healthy controls. Extremely low values were never observed. These results differed from those obtained in Bamako, Mali and in Niamey, Niger and argue against considering selenium deficiency as a risk factor for development of DCM (peripartum or not) in Cotonou.

**KEY WORDS** • Peripartum cardiomyopathy. Selenium. Africa. Republic of Benin.

L'insuffisance cardiaque péripartum est le plus souvent l'expression clinique d'une cardiomyopathie dilatée péripartum (CMPP) (1). Elle est fréquente en Afrique subsaharienne, particulièrement en région soudano-sahélienne. Elle concerne majoritairement des femmes de condition sociale modeste vivant en milieu rural (1, 2). Le tableau clinique est superposable à celui des cardiomyopathies dilatées (CMD) (3). En dépit de recherches multi-

ples (1, 3-9) sa cause demeure inconnue. Une origine polyfactorielle est envisagée (3), par analogie avec des faits identifiés lors d'études épidémiologiques. Ainsi la maladie de Keshan, 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 (10). Les populations exposées à cette maladie, qui vivent en milieu rural exclusivement, consomment des céréales très pauvres en sélénium et ont un taux sanguin de sélénium très bas (inférieur à  $30 \mu\text{g/L}$ ). Elles sont protégées de la maladie par une supplémentation en sélénium à doses traces (1 mg de sélénite de sodium par semaine), réalisée avant l'apparition des symptômes. Une fois les signes cliniques présents, l'ap-

• Correspondance : arnaud.cenac@chu-brest.fr  
• Article reçu le 06/05/2008, définitivement accepté le 19/01/2009.

## Sélénium plasmatique et cardiomyopathie dilatée à Cotonou (Bénin)

port 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 (10, 11). En dehors de la maladie de Keshan, le développement d'une cardiomyopathie dilatée mortelle a été exceptionnellement attribué à une carence d'apport alimentaire en sélénium (12). L'évaluation du statut en sélénium est actuellement possible par des méthodes précises de dosage dans le sang total, le plasma, les phanères (ongles, cheveux) et les aliments (13). Dans une étude menée à Niamey, rapportée en 1992 (6), un taux plasmatique bas ou très bas de sélénium a été fréquemment constaté chez des nigériennes atteintes de CMPP. Ainsi, à Niamey, un taux bas de sélénium plasmatique est un facteur de risque de CMPP (6). Le but du travail présenté ici est d'étudier le statut plasmatique en sélénium d'africains vivant à Cotonou (République du Bénin), atteintes de CMPP, et de le comparer à celui de patients hospitalisés pour CMD sans lien avec le péripartum et à un groupe de patientes en bonne santé, venant d'accoucher.

## Malades et méthodes

La partie clinique de l'étude s'est déroulée dans le service de cardiologie du Centre National Hospitalo-Universitaire (CNHU) de Cotonou (Bénin) du 01 janvier 2001 au 31 décembre 2002. Le critère d'inclusion dans l'étude des malades hospitalisées correspondait pour un premier groupe à la définition de la CMPP (14) : insuffisance cardiaque (IC) gauche ou globale, apparue au dernier mois d'une grossesse ou durant les 5 mois après l'accouchement, avec dilatation ventriculaire et syndrome hypokinétique (fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 %). Les critères d'exclusion étaient les suivants : la notion d'une cardiopathie antérieure à la grossesse sauf antécédent de CMPP, une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) constatée en échocardiographie transthoracique (ETT) ou un prélèvement sanguin réalisé à distance de l'inclusion. L'hypertension artérielle lors du diagnostic n'était pas un critère d'exclusion dans la mesure où il n'existait pas d'HVG en ETT. Un deuxième groupe était composé de CMD recrutées sur les critères suivants : tableau clinique d'IC avec dilatation et hypokinésie du ventricule gauche en ETT, sans antécédents clinique et/ou électrocardiographique de coronaropathie. Enfin un troisième groupe « témoin » était constitué de patientes en bonne santé ayant accouché récemment, et hospitalisées à la maternité du CNHU. Un prélèvement sanguin veineux sur héparinate de lithium était centrifugé et le plasma ainsi obtenu était conservé par congélation à -80°C dans des cryotubes. Les dosages ont été réalisés en France au Laboratoire de Toxicologie biologique du groupe hospitalier Lariboisière. Le sélénium sérique a été dosé par spectrométrie d'absorption électrothermique avec correction des absorptions non spécifiques par effet Zeeman (Spectromètre 5100 PC, Perkin Elmer, Les Ulis, France). Une lampe sans électrode (Lampe EDL de sélénium, Perkin Elmer) et un four à plate-forme intégrée ont été utilisés. Le sérum a été dilué au 1/2 dans une solution contenant 0,07 % de triton X-100 et 1,5 g/L de palladium. La limite de détection était de 3 µg/L. La reproductibilité sur 3 mois (n = 18) était de 8,5 %, 4,4 % et 3,2 % pour des séléniémies à 39 µg/L, 65 µg/L et 113 µg/L respectivement. Quatre sérums de référence commerciaux (Serorm niveaux 1 et 2 et Utak normal et high range, distribués par Ingen, Chilly-Mazarin) ainsi qu'un pool de sérums à faible concentration (40 µg/L) ont été analysés dans chaque série. Les comparaisons sta-

Tableau n° 1. Résultats des dosages de sélénium plasmatique à Cotonou.

	CMPP	CMD	p	Témoins	p*
n	10	18		46	
Age (m ± 1 ET)	27,1±7,1	38,9±14,3		29,8±5,9	
Sélénium P (µg/L) (m ± 1 ET)	94±12	97±19	NS	76±13	0,0002
Valeur minimale	74	72		57	
Valeur maximale	120	149		115	

m ± 1 ET : moyenne ± 1 écart-type

p\* : valeur de p pour la comparaison par le test de Wilcoxon des groupes CMPP + CMD versus témoins.

tistiques 2 à 2 entre CMPP versus CMD et entre CMPP-CMD versus « témoins » ont été établies avec le test des rangs de Wilcoxon (test non paramétrique). Une valeur de p < 0,05 correspond à une différence significative. Les calculs ont été réalisés avec le logiciel StatView version 4.5 sur ordinateur PowerMacintosh G4 (MacOS 9.2).

## Résultats

Vingt-huit patients de Cotonou ont été inclus : 10 présentant une CMPP (âge moyen ± 1 écart type, 27,1 ± 7,1 ans), 18 une CMD (11 femmes, 7 hommes, âge = 38,9 ± 14,3 ans). Le groupe « témoins » comporte 46 accouchées récentes en bonne santé (âge = 29,8 ± 5,9 ans). Les valeurs moyennes de séléniémie des 2 groupes de cardiomyopathies (CMPP et CMD) sont très proches, respectivement 94 et 97 µg/L. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative. Aucune valeur n'est inférieure à 72 µg/L (Tableau I).

Pour le groupe « témoins », la valeur moyenne est nettement plus basse (76 µg/L), la différence avec les groupes de patients étant significative (p = 0,0002). La figure 1 illustre les valeurs moyennes (± 1 écart-type) de sélénium plasmatique à Cotonou pour chacun des trois groupes de la présente étude, CMD, CMPP et « témoins ».

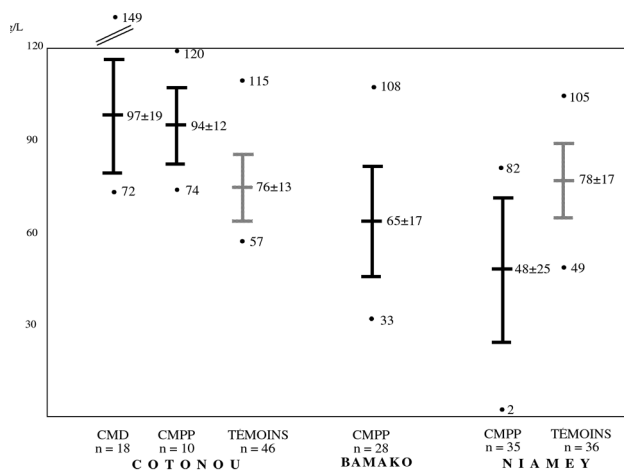


Figure 1. Valeurs du sélénium plasmatique dosé chez des patients et des témoins à Cotonou, Bamako et Niamey. La barre verticale englobe en son centre le point correspondant à la valeur moyenne. La longueur de la barre au-dessus est égale à la valeur de l'écart-type, celle du dessous également. Les points noirs bas et hauts correspondent aux valeurs minimum et maximum mesurées.

CMD : cardiomyopathie dilatée.

CMPP : cardiomyopathie péripartum.

Cette figure a été construite à l'aide de cette étude et de 2 autres antérieurement publiées, celle de Niamey (Cénac *et al.*, 6) et celle de Bamako (Cénac *et al.*, 9).

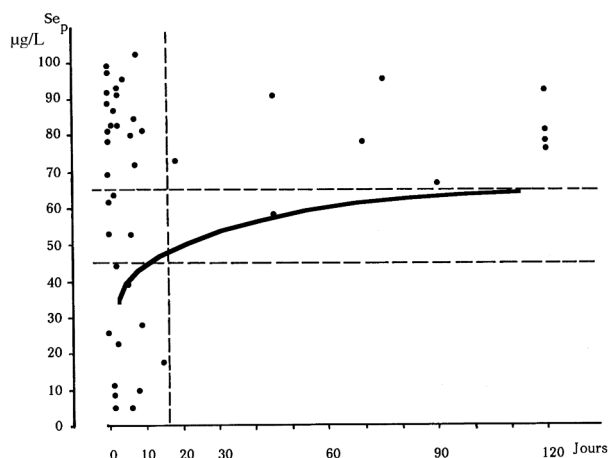


Figure 2. Valeurs du sélénium plasmatique et dates de prélèvements sanguins. Chaque point correspond à une valeur mesurée de sélénium. Les valeurs basses inférieures à 40 µg/L, correspondent à des prélèvements sanguins réalisés dans la période des 15 premiers jours de l'hospitalisation. Les valeurs de sélénium déterminées sur des échantillons sanguins prélevés au-delà de 15 jours sont égales ou supérieures à 60 µg/L.

Cette figure a été construite à partir des données de l'étude de Niamey (Cénac *et al.*, 6).

### Discussion

Le dosage du sélénium plasmatique est une méthode d'approche du statut nutritionnel de cet élément trace essentiel (13). Une valeur basse (< 50 µg/L) indique un état de carence ou de subcarence (13). Mais l'inverse n'a pas la même signification. Une valeur > 60 µg/L peut accompagner un changement de régime avec apport récent en sélénium, masquant ainsi un état antérieur de carence ou de subcarence. Cette problématique est au centre de nos interrogations dans cette étude menée à Cotonou et dans les deux autres menées antérieurement à Niamey en 1992 (6) et Bamako en 2004 (9). La figure 1 résume les résultats de séléniémies mesurées chez les patients et les témoins de ces 3 villes d'Afrique de l'Ouest. Ainsi, contrairement aux résultats de Niamey, l'étude réalisée à Cotonou s'inscrit contre l'hypothèse d'une carence en sélénium aussi bien au cours des CMPP que des CMD : en effet les valeurs de sélénium plasmatique sont supérieures à celles du groupe « témoins » composé de patientes indemnes de pathologie cardiaque. Aucune valeur basse (< 50 µg/L) n'est constatée à Cotonou, aussi bien dans les 2 groupes de patients que chez les « témoins ». Quant aux valeurs moyennes des « témoins » de Cotonou (76 ± 13 µg/L), elles sont remarquablement proches de celles des « témoins » de Niamey (78 ± 17 µg/L), en précisant que toutes ces femmes avaient un âge et un statut obstétrical comparables (suites précoces de couches), mais vivaient dans un contexte d'environnement alimentaire différent (subéquatorial à Cotonou, sahélien à Niamey). La comparaison des séléniémies des patientes avec CMPP dans ces 3 villes d'Afrique de l'Ouest est donc surprenante : c'est à Niamey que les valeurs sont les plus basses, dont plusieurs très basses < 30 µg/L. Les valeurs sont plus élevées à Bamako qu'à Niamey, mais restent nettement inférieures à celles observées à Cotonou, ainsi qu'aux valeurs des groupes « témoins » de Niamey et de Cotonou. Or l'incidence de la CMPP n'est pas la même dans ces différentes zones : elle est maximale en zone soudano-sahélienne (Niamey et Bamako) (1, 2), bien moins élevée en zone guinéenne (Cotonou). Ce parallélisme entre l'incidence de la maladie et l'incidence de la carence (ou de la subcarence) en sélénium renforce l'idée que la carence en sélénium favorise peut-être l'émergence clinique de la maladie. Les études ultérieures devront prendre en compte le plus précisément possible les conditions de pré-

lèvement de sang pour la détermination de la séléniémie. Seules les valeurs mesurées avant tout séjour hospitalier, donc avant tout changement de régime alimentaire, ont une valeur épidémiologique pour connaître le statut en sélénium au moment du développement de la CMPP. La figure 2 illustre spectaculairement ce point : à Niamey, dans un groupe de patientes avec CMPP, les valeurs basses ou très basses n'ont été constatées que sur des prélèvements sanguins réalisés le jour de l'admission ou dans les jours suivants. Après quinze jours d'hospitalisation, toutes les valeurs mesurées étaient supérieures à 50 µg/L, probablement corrigées (au moins partiellement) par le régime alimentaire hospitalier.

### Conclusion

Ces faits incitent à proposer une étude d'intervention par supplémentation collective des populations à risque (femmes enceintes) en sélénium à doses-traces (60 à 100 µg/jour) suivant des modalités testées dans d'autres études (15, 16).

**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 le Professeur Jacques Delarue et Jean-François Morin pour leurs conseils.

### Références

- Davidson NM, Parry EH. Peri-partum cardiac failure. *Q J Med* 1978; 47 : 431-61.
- Cénac A, Djibo A. Postpartum cardiac failure in Sudanese-Saharan Africa : clinical prevalence in western Niger. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58 : 319-23.
- Cénac A, Gaultier Y, Soumana I, Harouna Y, Develoux M. La myocardiopathie post-partum en région soudano-sahélienne : études clinique et épidémiologique de 66 cas. *Arch Mal Cœur* 1989; 82 : 553-8.
- Reid JV. Trial of tryptophan prophylaxis in patients liable to African cardiomyopathy. *S Afr Med J* 1970; 44 : 732-5.
- Cénac A, Gaultier Y, Devillechabrolle A, Moulins R. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988; 2 : 968-9.
- Cénac A, Simonoff M, Moretto P, Djibo A. A low plasma selenium is a risk factor for peripartum cardiomyopathy. A Comparative study in Sahelian Africa. *Int J Cardiol* 1992; 36 : 57-9.
- Cénac A, Simonoff M, Djibo A. Nutritional status and plasma trace elements in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3 : 483-7.
- Cénac A, Djibo A, Sueur JM, Chaigneau C, Orfila J. Infection à Chlamydia et cardiomyopathie dilatée péripartum au Niger. *Med Trop* 2000; 60 : 137-40.
- Cénac A, Touré K, Diarra MB, Sergeant C, Jobic Y, Sanogo K *et al.* Sélénium plasmatique et cardiomyopathie péripartum à Bamako (Mali). *Med Trop* 2004; 64 : 151-4.
- No authors listed. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92 : 477-82.
- No authors listed. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92 : 471-6.
- Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, Maynard EP, Ruskin JN, Weng Z *et al.* An accidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304 : 1210-2.
- Nève J. Methods in determination of selenium states. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991; 5 : 1-17.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD *et al.* Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health). Workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283 : 1183-8.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D *et al.* The SU.VI.MAX Study : a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164 : 2335-42.
- SUMMIT Study Group Shankar AH, Jahari AB, Sebayang SK, Aditiawarman, Apriatni M, Harefa B *et al.* Effect of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal loss and infant death in Indonesia : a double-blind cluster-randomised trial. *Lancet* 2008; 371 : 215-27.