

INFECTION A *CHLAMYDIA* ET CARDIOMYOPATHIE DILATÉE PERIPARTUM AU NIGER

A. CENAC, A. DJIBO, J.M. SUEUR, C. CHAIGNEAU, J. ORFILA

RESUME • L'insuffisance cardiaque péripartum par cardiomyopathie dilatée, fréquente en Afrique sub-saharienne, est d'origine inconnue. L'hypothèse d'une infection à *Chlamydia* est recherchée dans ce travail. Les auteurs ont étudié le statut sérologique de l'infection à *Chlamydia* (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittaci*) de 50 africaines atteintes d'insuffisance cardiaque péripartum. Le critère d'inclusion était l'apparition d'une insuffisance cardiaque au cours du dernier trimestre de la grossesse ou dans les 6 mois faisant suite à l'accouchement, avec syndrome échocardiographique de cardiomyopathie dilatée. Le groupe témoin était constitué par 25 africaines de même origine géographique, indemnes de maladie cardiaque. Les anticorps spécifiques de classe IgG, IgA et IgM ont été recherchés par micro-immunofluorescence. En IgG, la limite de positivité retenue a été 1/32, en IgA et IgM 1/16. La comparaison des 2 groupes a été faite par le test du χ^2 . Pour *Chlamydia pneumoniae*, 48 patientes (96 p. 100) versus 20 témoins (80 p. 100) présentaient des anticorps de type IgG ($p < 0,025$); 39 patientes (80 p. 100) versus 14 témoins (56 p. 100) présentaient des anticorps IgA et de spécificité *Chlamydia pneumoniae* ($p < 0,05$). Ni les patientes, ni les témoins n'avaient d'anticorps de classe IgM. Pour *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittaci*, les différences observées n'étaient pas significatives. L'hypothèse d'un rôle de l'infection à *Chlamydia pneumoniae* au cours de la cardiomyopathie dilatée péripartum en Afrique sub-saharienne est discutée.

MOTS-CLES • Cardiomyopathie dilatée péripartum - *Chlamydia pneumoniae* - *Chlamydia trachomatis* - *Chlamydia psittaci* - Afrique - Niger.

CHLAMYDIA INFECTION AND PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY IN NIGER

ABSTRACT • Peripartum cardiac failure due to cardiomyopathy is common in sub-saharan Africa. The etiology is unknown. This study was performed in Niger to assess a possible relationship between peripartum cardiomyopathy and Chlamydia. A total of 50 African women presenting peripartum cardiomyopathy underwent testing for infection by *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Chlamydia psittaci*. The inclusion criteria were cardiac failure during the last three months of pregnancy or first 6 months postpartum with echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. Similar testing was carried out in a control group of 25 African women from the same geographical location without cardiac disease. Detection of specific IgG, IgA and IgM antibodies was performed using the microimmunofluorescence technique. The cut-off values were 1/32 for specific IgG antibody and 1/16 for specific IgA and IgM antibody. Statistical comparison of the patient and control groups was achieved using the χ^2 test. For *Chlamydia pneumoniae*, 48 patients (96 p. 100) versus 20 controls (80 p. 100) controls were positive for IgG antibodies ($p < 0.025$) and 39 patients (80 p. 100) versus 14 controls (56 p. 100) were positive for IgA antibodies ($p < 0.05$). No patient or control demonstrated IgM antibodies for *Chlamydia pneumoniae*. For *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia psittaci*, differences in positive rates were not statistically significant. This is the first study demonstrating infection in patients with peripartum cardiomyopathy. The possible role of *Chlamydia pneumoniae* is discussed.

KEYWORDS • Peripartum cardiomyopathy - *Chlamydia pneumoniae* - *Chlamydia trachomatis* - *Chlamydia psittaci* - Africa - Niger.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 137-140

L'insuffisance cardiaque péripartum, exceptionnelle en Europe (1), est fréquente en Afrique subsaharienne (2, 3). Il s'agit d'une cardiomyopathie dilatée (4) que nous avons proposé d'appeler cardiomyopathie dilatée péripartum

• Travail de l'Equipe EA-948 et de la Coopération Française (A.C., Professeur des Universités; A.D., Docteur en Médecine, Chef de Clinique Associé), Université de Bretagne Occidentale, Brest et de la Biobanque de Picardie (J.M.S., Docteur en Pharmacie, Biologiste, Directeur; C.C., Docteur en Pharmacie, Biologiste; J.O., Professeur des Universités), Amiens, France.

• Correspondance : A. CENAC, Service de Médecine Interne 4, CHU de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, 29609 Brest, France • Fax 02 98 34 78 82 • e-mail : Arnaud.Cenac@univ-brest.fr •

• Article reçu le 16/03/2000, définitivement accepté le 07/07/2000.

(CMDPP) (5). Sa cause est inconnue, bien que des facteurs étiologiques soient soupçonnés (6-8). La présence de lésions histologiques de myocardite a été parfois constatée (9, 10). De telles lésions sont d'autant plus fréquentes que les biopsies sont réalisées plus précocement en cours d'évolution (11), suggérant que le processus de cardiomyopathie dilatée soit un mode évolutif de myocardite aiguë, subaiguë ou chronique, infectieuse et/ou auto-immune. L'hypothèse auto-immune, jusqu'alors non retenue (12), a été récemment rediscutée (13). L'hypothèse infectieuse virale (entérovirus), évoquée une fois par nous-mêmes (14), n'a pas été confirmée. L'hypothèse bactérienne, à notre connaissance, n'a fait l'objet d'aucune publication. Les agents infectieux candidats

Tableau I - Comparaison des résultats sérologiques par technique de microimmunofluorescence pour *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* chez 50 femmes porteuses d'une cardiomyopathie dilatée péripartum (CMDPP) et 25 femmes témoins à Niamey, Niger.

	Seuils de positivité retenus	CMDPP (n = 50)		Témoins (n = 25)		p
		n	p. 100	n	p. 100	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	IgG 32	48	96	20	80	< 0,025
	IgA 16	39	78	14	56	< 0,05
	IgM 16	0	0	0	0	NS
<i>Chlamydia trachomatis</i>	IgG 32	20	40	9	36	NS
	IgA 16	7	14	2	8	NS
	IgM 16	5	10	0	0	NS
<i>Chlamydia psittaci</i>	IgG 32	6	12	2	8	NS
	IgA 16	2	4	0	0	NS
	IgM 16	0	0	0	0	NS

NS : différence statistiquement non significative (p = 0,05).

sont potentiellement nombreux et, dans l'hypothèse d'une évolution particulière d'un processus myocarditique, la liste est superposable à celle des myocardites. Parmi ces agents candidats, *Chlamydia pneumoniae*, dont l'identification microbiologique en 1989 est assez récente (15), est une étiologie possible de myocardites (16). Le but de cette étude est d'explorer le statut immunologique vis-à-vis des trois espèces principales de *Chlamydia* de patientes africaines atteintes de cardiomyopathie dilatée péripartum et de le comparer à un groupe témoin composé de femmes de même origine géographique mais indemnes de cette pathologie.

MATERIEL ET METHODES

Patients et témoins.

La partie clinique de l'étude s'est déroulée à l'Hôpital National de Niamey, en République du Niger (4). Le critère d'inclusion des malades hospitalisées a été le diagnostic d'insuffisance cardiaque gauche ou globale apparue au dernier trimestre d'une grossesse ou dans les six mois post-partum. La notion d'une cardiopathie antérieure à la grossesse a été un critère d'exclusion, sauf en cas de même syndrome d'insuffisance cardiaque péripartum. Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez 25 africaines, ayant accouché dans les semaines ou les mois précédents, indemnes de tout signe d'insuffisance cardiaque, avec leur accord oral. Toutes vivaient à Niamey ou à la périphérie immédiate de la ville.

Méthodes.

Un prélèvement sanguin veineux avec un matériel à usage unique sur tubes à l'héparinate de lithium a été fait le jour ou le lendemain de l'admission, puis centrifugé et le plasma conservé par congélation à -20°C. Les plasmas des patientes atteintes de CMDPP et des témoins ont été conservés dans des conditions identiques. Les études sérologiques ont été faites à la Biobanque de Picardie. C'est la micro-immunofluorescence (MIF) appliquée aux plasmas qui a été utilisée pour définir le statut immunologique et distinguer les anticorps spécifiques des trois espèces principales de *Chlamydia* (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittaci*). Cette méthode permet également d'identifier la structure IgG, IgA ou IgM de ces anticorps (17).

Les résultats sont donnés en valeur moyenne plus ou moins un écart type. Les comparaisons statistiques entre groupe « patientes » et groupe « témoins » ont fait appel au test du χ^2 , au test-t des séries appariées pour la comparaison des âges et des moyennes logarithmiques des inverses des dilutions (distributions gaussiennes), au test des rangs de Wilcoxon (test non paramétrique) pour la comparaison des parités (distributions non gaussiennes).

RESULTATS

Cinquante échantillons de plasmas, conservés par congélation, appartenant à 50 femmes africaines en insuffisance cardiaque par cardiomyopathie dilatée péripartum, ont été inclus dans l'étude. Vingt-cinq tubes de plasma congelés issus d'africaines vivant à Niamey ont été testés comme population témoin. L'âge des patientes, avec CMDPP, était de 30,2 ans \pm 7 versus 25,0 ans \pm 4,5 pour le groupe témoin. Ces différences sont statistiquement significatives (p < 0,01). La parité moyenne du groupe CMDPP était de 5,5 \pm 2,9 accouchements versus 4,2 \pm 2,3 pour le groupe témoin, différence non significative (p = 0,171).

Les résultats sérologiques (Tableau I) ont permis d'observer que les prévalences des anticorps spécifiques IgG et IgA étaient plus élevées chez les patientes que chez les témoins pour les trois variétés de *Chlamydia*. Mais les différences observées ne sont statistiquement significatives que pour *Chlamydia pneumoniae* au seuil de dilution 1/32 pour les anticorps IgG et 1/16 pour les anticorps IgA. Les anticorps de structure IgM étaient absents aussi bien pour *Chlamydia pneumoniae* que *Chlamydia psittaci* au seuil de dilution 1/16. Seules 10 p. 100 des femmes du groupe CMDPP ont des anticorps IgM de spécificité *Chlamydia trachomatis* sans que cette différence avec le groupe témoin soit significative. La comparaison statistique des moyennes logarithmiques (\pm 1 écart-type) de l'inverse des dilutions (logarithme décimal 1/dilution) pour *Chlamydia pneumoniae* fait apparaître des valeurs plus élevées pour le groupe CMDPP mais ces différences ne sont pas significatives ; pour les anticorps IgG, 2,161 \pm 0,406 dans le groupe CMDPP versus 2,119 \pm 0,755 dans le groupe témoin (p = 0,69) ; pour les anticorps IgA, 1,373 \pm 0,365 dans le groupe CMDPP versus 1,300 \pm 0,449 dans le groupe témoin (p = 0,92).

DISCUSSION

L'origine de l'insuffisance cardiaque péripartum par cardiomyopathie dilatée reste obscure. Certes, une origine myocardique a été discutée à plusieurs reprises (9, 10), surtout dans l'hypothèse d'une évolution cardiomyopathique d'une myocardite (11). Un tel scénario est proposé sur la base des résultats de biopsies endomyocardiques (9-11). Nous avons pu constater à Niamey, chez 2 malades décédées brusquement en cours d'évolution, sur des prélèvements post-mortem de bonne qualité, des lésions histologiques de myocardite aiguë dans un cas et de myocardite subaiguë dans l'autre (résultats non publiés). Mais si l'hypothèse « myocardite » a été évoquée à plusieurs reprises, l'origine infectieuse, par ailleurs explorée au cours des cardiomyopathies dilatées, n'a pas été recherchée au cours des CMDPP. Hormis l'étude, rapportée en 1988 (14), sur la sérologie des infections à entérovirus, nous n'avons pas trouvé de littérature sur ce sujet. Pour cette présente étude, les prévalences d'anticorps IgG (96 p. 100) et IgA (78 p. 100) anti-*Chlamydia pneumoniae* sont plus élevées chez les patientes avec CMDPP que chez les femmes du groupe témoin. Ces différences sont significatives bien que les prévalences d'anticorps chez les témoins soient également très élevées, respectivement 80 p. 100 (IgG) et 56 p. 100 (IgA), et qu'il s'agisse de femmes plus jeunes (25 ans *versus* 30 ans). Un tel écart d'âge, dans deux populations aux caractéristiques proches par ailleurs (origine géographique, statut social et période post-partum comparables), ne peut être retenu pour expliquer la différence de statut immunologique. Il n'existe pas de données sur la prévalence sérologique des infections à *Chlamydia* dans la population nigérienne. La comparaison, en dehors de notre groupe témoin, n'est donc pas possible puisque nos résultats sont les premiers sur cette infection dans cette région d'Afrique.

Des prévalences ont été définies ailleurs : chez des enfants au Congo (18), des réfugiés somaliens à Djibouti (19), des enfants en Gambie (20). A Brazzaville en 1994 (21), la prévalence des anticorps anti-*Chlamydia pneumoniae* était de 37 p. 100 chez les donneurs de sang mais s'élevait à 62,5 p. 100 dans une population de 56 femmes enceintes, avec la même technique de MIF réalisée dans les mêmes conditions que notre présent travail. Ce chiffre de 62,5 p. 100, qui se rapproche de celui de notre groupe témoin (80 p. 100), fait soulever la question d'une susceptibilité à l'infection par *Chlamydia pneumoniae* liée à la grossesse. En effet, *Chlamydia pneumoniae* provoque non seulement des infections aiguës mais également chroniques avec réactivations infectieuses.

Nos résultats sont compatibles avec un effet immunodépresseur de la grossesse à l'origine d'une réactivation infectieuse dans cette population féminine sélectionnée sur le critère d'une grossesse récente, malades comme témoins. Quant à la relation entre infection à *Chlamydia pneumoniae* et processus myocarditique, des protocoles murins permettent de proposer des schémas. Bachmaier et Coll. ont démontré récemment qu'un peptide de la chaîne lourde de la myosine du muscle cardiaque murin avait une homologie structurale avec des protéines de membrane riches en cystéine des

Chlamydia (22). L'injection de ces dernières à la souris induit une inflammation auto-immune cardiaque et une réactivité des lymphocytes T et B vis-à-vis du peptide cardiaque. Si l'on suit ce modèle, l'infection ou la réactivation de l'infection par *Chlamydia pneumoniae* aurait le rôle initiateur d'un processus lésionnel myocardique auto-immun. Quant à la chronologie des événements cardiaques, grossesse et période post-partum coïncident avec des réactivités immunologiques particulières : effet supprimeur de la grossesse sur l'immunité à médiation cellulaire et stimulateur sur l'immunité à médiation humorale, suivie d'une tendance inverse pendant la période post-partum (23). Yokoyama et Coll., sur un modèle murin de myocardite post-partum, ont démontré que l'infection expérimentale de souris par des entérovirus provoquait des lésions myocardiques plus sévères en cas d'inoculation post-partum (24). Ainsi, le schéma suivant peut être proposé : la grossesse, par effet immunosuppresseur, favoriserait la réactivation d'infection à *Chlamydia pneumoniae*. Des constituants membranaires de ce dernier induiraient une réaction immunitaire d'agression myocardique. Cette dernière serait amplifiée par l'hyper-réactivité immunitaire à médiation cellulaire propre à la période post-partum.

Pour la première fois une relation épidémiologique est établie entre infection et cardiomyopathie dilatée péripartum. *Chlamydia pneumoniae* est impliqué spécifiquement par rapport aux 2 autres espèces, *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittaci*. Cette infection, présente plus massivement chez les malades, est également très fréquente chez les femmes du groupe témoins. La grossesse et/ou la période post-partum semblent favoriser cette infection ou sa réactivation puisque les chiffres établis dans cette étude sont plus élevés que ceux constatés dans des populations non concernées par la grossesse. Des données expérimentales récentes permettent d'évoquer le rôle déclenchant d'une telle infection dans un processus lésionnel myocardique. Des études complémentaires sont nécessaires mais ces résultats suggèrent la possibilité d'une thérapeutique anti-infectieuse préventive de la CMDPP, du moins en Afrique sub-saharienne où cette pathologie est fréquente.

Remerciements • Nous remercions tous ceux qui nous ont aidés dans la réalisation de cette recherche, et notamment ceux qui ont rendu possible l'inclusion des malades à Niamey. Ce travail a bénéficié d'un soutien financier de la Fédération française de Cardiologie, de la Fondation de France et du Ministère de la Coopération.

REFERENCES

- 1 - FERRIERE M., SACREZ A., BOUHOUR J.B. et Coll. - La cardiomyopathie du péripartum : aspects actuels. Étude multicentrique : 11 observations. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.* 1990; **83** : 1563-1569.
- 2 - DAVIDSON N.M., PARRY E.H. - Peri-partum cardiac failure. *Q. J. Med.* 1978; **47** : 431-461.
- 3 - CENAC A., DJIBO A. - Postpartum cardiac failure in Sudanese-Sahelian Africa : clinical prevalence in Western Niger. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **58** : 319-323.
- 4 - CENAC A., GAULTIER Y., SOUMANA I. et Coll. - La cardiomyopathie post-partum en région soudano-sahélienne. Études clinique et épidémiologique de 66 cas. *Arch. Mal. Cœur* 1989; **82** : 553-558.

- 5 - CENAC A., GAULTIER Y., SOUMANA I., HAROUNA Y. - La myocardiopathie dilatée péripartum : maladie ou syndrome ? A propos de 66 observations soudano-sahéliennes. *L'Information Cardiologique* 1990; **14** : 779-786.
- 6 - DAVIDSON N.M., PARRY E.H. - The etiology of peripartum cardiac failure. *Am. Heart J.* 1979; **97** : 535-536.
- 7 - CENAC 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** : 57-59.
- 8 - CENAC A., DJIBO A., DJANGNIKPO L. - La cardiomyopathie dilatée péripartum. Un modèle de maladie polyfactorielle ? *Rev. Med. Interne* 1993; **14** : 1033.
- 9 - MELVIN K.R., RICHARDSON P.J., OLSEN E.G. et Coll. - Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 1982; **307** : 731-734.
- 10 - SANDERSON J.E., OLSEN E.G., GATEI D. - Peripartum heart disease : an endomyocardial biopsy study. *Br. Heart J.* 1986; **56** : 285-291.
- 11 - O'CONNELL J.B., COSTANZO-NORDIN M.R., SUBRAMANIAN R. et Coll. - Peripartum cardiomyopathy : clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; **8** : 52-56.
- 12 - CENAC A., BEAUFILS H., SOUMANA I. et Coll. - Absence of humoral autoimmunity in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. *Int. J. Cardiol.* 1990; **26** : 49-52.
- 13 - YAGORO A., TADA H., HIDAKA Y. et Coll. - Postpartum onset of acute heart failure possibly due to postpartum autoimmune myocarditis. A report of three cases. *J. Intern. Med.* 1999; **245** : 199-203.
- 14 - CENAC A., GAULTIER Y., DEVILLECHABROLLE A., MOULIAS R. - Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988; **ii** : 968-969.
- 15 - GRAYSTON J.T., KUO C.C., CAMPBELL L.A., WANG S.P. - *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989; **39** : 88-90.
- 16 - GNARPE H., GNARPE J., GASTRIN B., HALLANDER H. - *Chlamydia pneumoniae* and myocarditis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; **104 Suppl.** : S50-S52.
- 17 - WANG S.P., GRAYSTON J.T., ALEXANDER E.R., HOLMES K.K. - Simplified immunofluorescence test with trachoma-lymphogranuloma venereum (*Chlamydia trachomatis*) antigens for use as a screening test for antibody. *J. Clin. Microbiol.* 1975; **1** : 250-255.
- 18 - KABEYA BK., EB F., NGWANZA I. et Coll. - Prévalence des anticorps anti-*Chlamydia pneumoniae* chez des enfants pré-adolescents au Congo. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1999; **92** : 6-8.
- 19 - GRAY G.C., RODIER G.R., MATRAS-MASLIN V.C. et Coll. - Serologic evidence of respiratory and rickettsial infections among Somali refugees. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995; **52** : 349-353.
- 20 - FORGIE I.M., O'NEILL K.P., LLOYD-EVANS N. et Coll. - Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children. II. Acute lower respiratory tract infection in children ages one to nine years presenting at the hospital. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991; **10** : 42-47.
- 21 - BIENDO M., LEFEBVRE J.F., FUENTES V., ORFILAJ. - Prévalence des anticorps anti-*Chlamydia trachomatis* et anti-*Chlamydia pneumoniae* à Brazzaville. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994; **87** : 85-88.
- 22 - BACHMAIER K., NEU N., DE LA MAZA LM. et Coll. - *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999; **283** : 1335-1339.
- 23 - WILDER R.L. - Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; **840** : 45-50.
- 24 - YOKOYAMA T., KANDA T., SUZUKI T., MURATA K. - Enhancement of myocardial damage and alteration of lymphocyte subsets in murine model of postpartum myocarditis. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1993; **4** : 343-351.

CAMBODGE SANTE 2000

VI^e Journées de Chirurgie

26 et 27 octobre 2000

Organisées par la Société Cambodgienne de Chirurgie en association
avec la Société Cambodgienne d'Anesthésie-Réanimation

Enclouage centro-médullaire
Chirurgie biliaire
Cancérologie digestive
Lithiase urinaire
Complications chirurgicales spécifiques des blessés médullaires
Chirurgie thoracique
Chirurgie infantile

Renseignements et informations :

Société Cambodgienne de Chirurgie
Siège Social : Hôpital Calmette
3 boulevard Monivong
Phnom Penh

Tel. 00 855 15 919 254 • Fax : 00 855 23 310 340 • cfcalmette@bigpond.com.kh