



Association entre la Maladie cœliaque et la Cardiomyopathie dilatée

Association between Celiac disease and Dilated cardiomyopathy

Ernestho-ghoud Indretsy Mahavivola¹,
Rasolonjatovo Anjaramalala Sitraka², Kieffer
Pierre¹

Correspondance

Ernestho-ghoud Indretsy Mahavivola, MD
Courriel : ernesthoughoud@gmail.com

Summary

Celiac disease (CD) associated to the dilated cardiomyopathy (DCM) has been rarely reported. The influence of the association between CD and DCM remains unexplained. Its evolution is just unpredictable. So, we aimed to report a case that illustrates interactions between CD and DCM. The case consists of a 61-year-old French woman who developed dermatitis herpetiformis treated during 1983 (20 years) by Dapsone and without the gluten-free diet. In 2013, subsequent investigation into her dermatitis herpetiformis revealed a new diagnosis of CD, an osteoporosis and low level of carnitine. Before that, in 2010, cardiac investigations showed a severely dilated left ventricle with an ejection fraction of 25%, due to DCM. These two diseases were considered unrelated and their coexistence was attributed to independent antitissue transglutaminase antibodies, low carnitine level and osteoporosis processes. However, CD with osteoporosis and DCM are common conditions associated with significant morbidity, mortality and disability, which requires multidisciplinary approach.

Keywords: Celiac disease, Dilated cardiomyopathy, Morbidity Association

Received: January 22th, 2020

Accepted: July 4th, 2020

1 Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Emile Muller Mulhouse, France

2 Unité de Hépatogastro-entérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, 101, Madagascar

Résumé

La maladie cœliaque (MC) était rarement associée à la cardiomyopathie dilatée (CMD). La physiopathologie exacte de cette association est encore mal élucidée. Son évolution était aussi imprévisible. Notre objectif était de décrire l'interaction entre la MC et la CMD. Nous rapportons une patiente Française âgée de 61 ans, présentant une dermatite herpétiforme traitée de façon symptomatique depuis 1983 (soit 20 ans) par Dapsone. En 2013, le bilan de la dermatite herpétiforme confirmait la MC, une ostéoporose et un déficit en carnitine. Avant cela, en 2010, le bilan cardiologique avait documenté une CMD avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche effondrée à 25%. Ces deux pathologies étaient considérées comme indépendantes et leur coexistence était attribuée à des processus indépendants liés aux anticorps antitransglutaminases, déficit en carnitine et l'ostéoporose. Cependant, la MC et l'ostéoporose avec la CMD sont des affections courantes associées à une morbidité, mortalité et une invalidité importante, nécessitant une approche multidisciplinaire.

Mots clés : Maladie cœliaque, Cardiomyopathie dilatée, Association morbide

Reçu le 22 janvier 2020

Accepté le 4 juillet 2020

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire dysimmune fréquente, encore sous diagnostiquée et liée à une intolérance au gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. La MC est fréquemment associée à diverses maladies auto-immunes extra-digestives (1) mais rarement à une cardiomyopathie. Une CMD associée à une MC est une pathologie grave potentiellement mortelle. Compte tenu de sa rareté, peu de données sont disponibles. Les auteurs tentent de décrire les interactions entre la MC et la CMD au travers un cas d'une MC associée à une CMD afin d'attirer le clinicien sur l'importance d'une approche multidisciplinaire en vue d'une meilleure prise en charge.

Observation clinique

Il s'agissait d'une femme Française, âgée de 61 ans, se plaignait d'une asthénie physique, et de douleurs crampiformes des membres inférieurs depuis 2003 (évoluant pendant 10 ans). Elle présentait une dermatite herpétiforme traitée de façon symptomatique par Dapsone depuis 1983 (soit 20 ans) et sans régime sans gluten (RSG). Par ailleurs, elle présentait une dyspnée d'effort NYHA II depuis 2010 (soit 3 ans). Le bilan cardiologique retrouvait une CMD secondaire à une coronaropathie probable (un bloc de branche gauche à l'électrocardiogramme, un ventricule gauche dilaté à 62 mm en diastole, une oreillette gauche légèrement dilatée, sans valvulopathie significative, une fraction d'éjection estimée à 25% à l'échographie cardiaque et une sténose asymptomatique de la première marginale à 70-90% à la coronarographie). Elle bénéficiait de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêtabloquant, de l'Acide acétylsalicylique et du diurétique. L'évolution clinique était stationnaire motivant son transfert pour une mise au point de la dermatite herpétiforme et la CMD. Son état général était conservé. Son indice de performance status (IPS) était coté à 1 et l'indice de masse corporelle à 21 Kg/m² (pour une taille de 1,75 et poids à 65 kg). Elle était apyrétique. La pression artérielle était à 100/60 mmHg avec une fréquence cardiaque à 110bpm. On notait aussi des lésions vésiculo-bulleuses peu prurigineuses des deux coudes et genoux. Le reste de l'examen physique était sans particularités. Aux examens complémentaires, le bilan biologique explorant les fonctions rénales et hépatiques était normal. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire ni (de trouble de la crase sanguine, élévation des créatines phosphokinases, de perturbation hydroélectrolytique, de trouble de profil phosphocalcique ou du profil hormonal thyroïdien). Le tracé électrophorétique était normal. Les seules anomalies biologiques étaient en rapport soit avec la MC, soit le traitement par Dapsone : diminution de la ferritine à 5 ng/ml avec une transferrine augmentée à 2,95 g/L par déficit martial, un déficit en folates plasmatiques à 6 nmol/l (N de 7

à 39), une augmentation polyclonale des immunoglobulins (Ig) IgA à 3,13 g/l (sans anomalie du dosage pondéral des IgG et des IgM et une macrocytose (volume globulaire moyen à 108 μ^3) par hémolyse sous Dapsone et une thrombocytémie à 599 000 éléments attribuées au déficit martial d'une part, peut-être à l'hémolyse d'autre part. Il n'y avait pas de déficit en sélénium ni (en vitamines B1 et en vitamines C) alors que les taux sériques de zinc n'étaient que modérément abaissés à 9,9 $\mu\text{mol/l}$ (N entre 11 et 24). En revanche, la carnitine libre était fortement abaissée à 20 $\mu\text{mol/l}$ (N entre 30 et 50), de même que la carnitine totale à 25 $\mu\text{mol/l}$ (N de 43 à 65). Le bilan d'auto-immunité était négatif : anticorps (Ac) anti-nucléaires, nucléaires solubles, Ac anti-DNA natif, Ac antiphospholipidiques, anticoagulant circulant lupique, Test de Coombs, Ac anti-thyroperoxydase. Il n'y avait pas de consommation du complément ou des fractions C3-C4. Les anticorps anti transglutaminases étaient augmentés à 20 EliaU/ml (N inférieur à 10,0). L'examen tomodensitométrique thoraco-abdominal confirmait une cardiomégalie avec dilatation ventriculaire gauche sans autre anomalie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale était normale. La biopsie cardiaque et l'IRM cardiaque n'ont pas été réalisées. La colonoscopie totale avec biopsie étagée était sans particularité. La gastroscopie confirmait en revanche la raréfaction des plis duodénaux avec à l'examen histologique, une atrophie villositaire subtotale et une majoration lymphocytaire intra-épithéliale CD3+, CD8+ caractéristique d'une MC. Cet examen histologique ne retrouvait pas de parasite identifiable ni de bacille de Whipple par polymérase chain reaction. Le bilan a comporté par ailleurs, la réalisation d'une ostéodensitométrie qui a montré une ostéoporose sévère à tous les étages particulièrement marquée au niveau des hanches. Aux termes de toutes ces données cliniques et paracliniques, le diagnostic de la MC était retenu avec une ostéoporose associée. Par ailleurs, elle présentait aussi une CMD avec une fraction d'éjection effondrée sur une probable coronaropathie.

Notre attitude thérapeutique a comporté à l'arrêt immédiat de la Dapsone, la mise en place d'un RSG dont l'application a été optimale grâce au concours de la Diététicienne du service (2000 kcal, puis de 1,2 g de calcium et de 1,4 g de protides par kg et par jour), instauration de Risédronate, de sulfate ferreux mais sans supplémentation orale par carnitine. Au bout de 6 mois de régime sans gluten (RSG) bien conduit, l'évolution clinique et biologique était favorable avec en particulier les taux sériques de carnitine totale et libre s'étaient normalisés respectivement, à 42 $\mu\text{mol/l}$ et à 34 $\mu\text{mol/l}$ et normalisation du taux d'anticorps antitransglutaminases à 4,8 EliaU/ml). En revanche, l'échographie cardiaque de contrôle réalisée à 6 mois est restée inchangée avec tout au plus une amélioration de l'hypokinésie de la paroi latérale du ventricule gauche.

Discussion

La MC est une maladie dysimmunitaire fréquente qui peut être diagnostiquée simultanément avec la CMD, pouvant engager le pronostic vital. La MC est fréquemment associée à une anémie ferriprive, déficit sélectif en IgA, diabète sucré et d'autres maladies auto-immunes (1) mais rarement la CMD. Chez notre patiente, la symptomatologie de la MC était présente depuis 20 ans, avant le diagnostic de la CMD mais le diagnostic n'a pu être établi que 3 ans après le diagnostic de la CMD. Ceci semblait indiquer que la CMD n'avait aucun lien avec la MC actuelle, d'autant plus que la fonction cardiaque restait inchangée après un RSG. D'après une revue de littératures sur 10 patients, selon Curione en 2008, le lien de causalité se définit sur l'amélioration très significative de la fonction cardiaque avec une fraction d'éjection moyenne passant de 29,6 à 52,5% avant et après RSG (2). Cependant, d'autres études soulignent l'absence de lien de causalité et concluent que cette association reste fortuite (3-6). Seuls les patients qui avaient à la fois des preuves sérologiques et des résultats de biopsie compatibles avec la MC ont été inclus dans leurs études. En 2004, Bardella *et al.* (3) ont évalué la

prévalence de l'atteinte cardiaque chez les patients atteints de la maladie inflammatoire intestinale et chez les patients atteints de la MC et concluent que cette prévalence était similaire, et indique que les lésions cardiaques ne sont pas spécifiques de la MC. En 2007, l'équipe Suédoise (4) avait étudié le risque de myocardite, de CMD et de péricardite chez les patients atteints de la MC. Cette étude ne trouve aucune association significative entre la MC, la myocardite, la CMD ou la péricardite. En 2008, l'équipe de Vizzarda (5) effectua une recherche des anticorps antitransglutaminases chez 350 patients atteints de CMD (idiopathiques =182 et ischémiques=168). La prévalence de la MC était de 0,6% soit deux patients (idiopathique=1 et ischémique=1). Après 1 an de RSG, les paramètres échocardiographiques ne sont pas améliorés chez ces patients. Ces résultats indiquent une prévalence similaire de la MC chez les patients atteints de la CMD par rapport à la population générale. La même année, l'équipe de Di Tola (6) effectua une recherche de l'anticorps antitransglutaminases chez les 41 patients atteints de syndrome coronarien aigu (SCA), 39 cas de CMD, 45 cas de MC et 58 cas de donneurs de sang. Ces anticorps sont retrouvés dans le SCA et le CMD. Cependant, ils sont plus élevés lors du deuxième événement cardiaque que le premier. Ils sont plus élevés chez les patients atteints d'infarctus Q que l'infarctus non Q et moins élevés dans l'angor instable que l'infarctus non Q. Enfin, ils sont augmentés pour atteindre un pic après 30 jours après l'évènement cardiaque. Ces données soulignent que les anticorps antitransglutaminases peuvent survenir chez les patients atteints d'un SCA. Leur présence est liée à la gravité et/ou l'étendue de la lésion du tissu myocardique. Cette caractéristique suggère la perte de spécificité de ces anticorps dans le diagnostic de la MC (6). Ces quatre études soulignent que la MC est associée à une CMD plutôt que d'être une cause de cette dernière. Ces études ont été réalisées dans le but de lever les doutes aux vues de la prévalence élevée de la MC non seulement chez les patients atteints de CMD idiopathiques et auto-immunes mais

également chez les patients atteints de CMD ischémiques et valvulaires, d'autant plus que les preuves sont controversées et n'établissent pas un lien de causalité (3-6). L'unicité de notre cas ne permettait pas la comparaison avec les données de la littérature. Toutefois, la rareté de cette affection, fait que notre cas pourrait constituer un supplément de données permettant d'éclaircir certains points et d'apporter des explications sur le possible retentissement de la MC sur la CMD. Evidemment, la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'intolérance au gluten de notre patiente a bien entendu été inadaptée et insolite, à savoir la prise de Dapsone pendant 20 années partiellement efficace sur l'éruption, sans y associer le moindre RSG et elle n'avait jamais bénéficié d'un quelconque bilan. Ces deux pathologies étaient considérées comme étant indépendantes et leur coexistence était attribuée à des processus indépendants liés aux anticorps anti-transglutaminases, déficit en carnitine et l'ostéoporose. Leur présence était non suffisante pour pouvoir établir un lien de causalité entre la MC et la CMD. Cependant, la carnitine est un élément actif sur le métabolisme cardiaque pour le transfert d'acide gras à longues chaînes à travers les membranes mitochondriales. L'équipe d'Amat Di San Filipp (7), rappelle que le déficit congénital en carnitine peut être responsable de la CMD chez l'enfant, mais non pas chez l'adulte. Par conséquent, la baisse de la carnitine pouvait avoir un impact négatif sur la fonction cardiaque. Par ailleurs, la survenue de l'ostéoporose faisait intervenir plusieurs mécanismes. Elle reste une complication fréquente de la MC mais inversement le bilan étiologique d'une ostéoporose doit comporter une recherche de la MC (8). Ensuite, les CMD peuvent se compliquer d'une ostéoporose ou l'inverse en raison de leurs mécanismes physiopathologiques potentiellement liés entre eux (9). Enfin, certains auteurs démontrent que la supplémentation en carnitine ralentit la perte osseuse et améliore les propriétés microstructurales osseuses en diminuant le renouvellement osseux dans l'ostéoporose (10). Dans notre observation, l'ostéoporose était

d'origine multifactorielle (MC, CMD, ménopause, baisse de la carnitine). Cependant, la MC et l'ostéoporose avec la CMD étaient des affections courantes associées à une morbidité, mortalité et une invalidité importante. Ce qui devrait nous encourager à une prise en charge précoce globale afin de prévenir et de dépister les complications fracturaires de l'ostéoporose d'une part, et la dégénérescence cancéreuse et les autres complications de la MC d'autre part. Par ailleurs, ces pathologies devraient nous encourager à une approche multidisciplinaire d'autant plus que la CMD pouvait être très sévère, pouvant conduire à une transplantation cardiaque voire au décès. A priori, le suivi de ces patients devait être différent d'un suivi classique afin de dépister et prévenir ces complications.

Pour revenir à notre observation, et en se basant sur les données des littératures malgré les controverses, la MC avait des visages cliniques innombrables et trompeurs, surtout qu'elle pouvait-être totalement asymptomatique sur le plan digestif et très parlante au niveau extra-digestif. La plupart des auteurs ne trouvent pas ces liens de causalité mais une simple association morbide de façon fortuite entre la MC et la myocardite ou la CMD ou la péricardite voire la coronaropathie. Cependant, ces deux pathologies étaient considérées comme étant indépendantes et leur coexistence était attribuée à des processus indépendants liés aux anticorps antitransglutaminases, déficit en carnitine et l'ostéoporose. Leur présence n'était pas suffisante pour voir établir un lien de causalité. Pourtant, elle semblait avoir des effets délétères sur la fonction cardiaque. Ce sont autant d'éléments qui pourraient constituer des pistes explicatives à la fréquence non négligeable de la recrudescence de la poussée de la CMD au cours de la MC. Par ailleurs, l'anticorps antitransglutaminases était aussi retrouvé dans le syndrome coronarien aigu (SCA) rendant moins utile cet anticorps dans le diagnostic de la MC.

Conclusion

La MC et la CMD coexistent chez notre patiente de façon fortuite mais sans un lien de causalité. Cependant, la MC avec le déficit en carnitine et l'ostéoporose avec la CMD sont des affections courantes associées à une morbidité, mortalité et une invalidité importante. Ce qui devrait susciter une approche multidisciplinaire entre Interniste, Gastro-entérologue, Cardiologue, Rhumatologue et un Diététicien afin d'améliorer la prise en charge. Par ailleurs, l'anticorps anti-transglutaminases a été aussi retrouvé dans le SCA rendant moins spécifique cet anticorps dans le diagnostic de la MC. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour évaluer les nouveaux critères diagnostiques de la MC.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont contribué équitablement à la réalisation et la rédaction du manuscrit. Ils ont tous approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

Références

1. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; **128**: S74-S78.
2. Curione M, Barbato M, Cugini P, Amato S, Da Ros S, Di Bona S. Association of cardiomyopathy and celiac disease: an almost diffuse but still less know entity. A review. *Arch Med Sci*, 2008; **4**: 103-107.
3. Bardella MT, Cantu P, Cesana BM, Piodi LP. Severe heart disease in coeliac sprue and inflammatory bowel disease: a common pathogenesis? *Scand J Gastroenterol* 2004; **39**: 1304-1305.
4. Elfström P, Hamsten A, Montgomery SM, Ekbohm A, Ludvigsson JF. Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of in patients with coeliac disease. *J Intern Med* 2007; **262**: 545-554.
5. Vizzardi E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, *et al.* Lack of association of coeliac disease with idiopathic and ischaemic dilated cardiomyopathies. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; **68**: 692-695.
6. Di Tola M, Barilla F, Trappolini M, Palumbo HF, Gaudio C, Picarelli A. Antitissue transglutaminase antibodies in acute coronary syndrome: an alert signal of myocardial tissue lesion? *J Intern Med* 2008; **263** (1): 43-51.
7. Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab* 2008; **94**: 162-166.
8. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001; **250**: 361-366.
9. Ghada N, Farhat, Jane A, Cauley. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2008; **5** (1): 19-34.
10. Hooshmand S, Balakrishnan A, Clark RM, Owen KQ, Koo SI, Arjmandi BH. Dietary l-carnitine supplementation improves bone mineral density by suppressing bone turnover in aged ovariectomized rats. *Phytomedicine* 2008; **15**(8): 595-601.