

Colites microscopiques : recommandations européennes

 **Gilles MACAIGNE**

 Service d'hépatogastro-entérologie - Centre Hospitalier de Marne la Vallée (GHEF) ; 2-4 Cours de la Gondoire 77600 Jossigny
 gmacaigne@ghcf.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque des colites microscopiques
- Connaître les médicaments incriminés dans la survenue de colites microscopiques
- Connaître les manifestations cliniques
- Savoir faire le diagnostic de colites microscopiques (colites, collagène, lymphocytaire, incomplète)
- Connaître les traitements des colites microscopiques

LIEN D'INTÉRÊTS

Tillots

MOTS-CLÉS

colite microscopique ; colite lymphocytaire ; colite collagène ; diarrhée chronique

ABRÉVIATIONS

CM : Colite Microscopique
CC : Colite Collagène
CL : Colite Lymphocytaire
CMi : Colite Microscopique incomplète
CCi : Colite Collagène incomplète
CLi : Colite Lymphocytaire incomplète
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
LIE : Lymphocytes Intra-Épithéliaux
MAB : Malabsorption des Acides Biliaires
CCR : Cancer Colo-Rectal

Introduction

Les colites microscopiques (CM) sont définies par l'inflammation chronique histologique d'une muqueuse colique d'aspect endoscopique normal. Les CM représentent une entité pathologique à l'origine de diarrhée sécrétoire chronique. Le terme de CM regroupe 2 principales entités distinctes, la colite collagène (CC) et la colite lymphocytaire (CL), une troisième entité ayant récemment été définie chez les patients symptomatiques, la colite microscopique incomplète (CMi).

La physiopathologie de la CM n'est pas clairement élucidée à ce jour. La CM est très probablement secondaire à une réponse immunitaire inappropriée vis à vis d'un antigène intra-luminal survenant chez un sujet génétiquement prédisposé. L'origine de cette dysfonction immunitaire est actuellement inconnue mais différents facteurs déclenchants ou favorisants tels que des agents infectieux ou des médicaments ont été largement évoqués.

Les recommandations européennes récemment publiées ont été élaborées par les membres du Groupe Européen d'Étude des Colites Microscopiques (EMCG). Elles se basent sur une méthodologie robuste avec une analyse de la littérature selon la classification GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology) et à défaut sur un consensus issu de l'expertise des membres du groupe de travail. La méthodologie est celle classiquement utilisée pour l'élaboration de guidelines avec la formulation de questions de recherche

(PICO : Population ; Intervention ; Comparateur ; Outcomes/Résultats) et l'élaboration des recommandations avec niveaux d'évidence. Des déclarations et des recommandations ont ainsi été élaborées par des groupes de travail composés de gastro-entérologues, de pathologistes et scientifiques fondamentaux et votées en utilisant la méthode Delphi.

L'objectif de ce travail a été de rapporter les conclusions des premières recommandations européennes concernant la prise en charge des CM élaborées par l'EMCG (1).

Épidémiologie

La majorité des études épidémiologiques a été menée en Europe (2-12) et aux États-Unis (13, 14). Initialement considérées comme rares, les CM ont connu une augmentation sensible et régulière de leur incidence au cours des 20 dernières années pour atteindre plus récemment un plateau (15). Cette augmentation d'incidence reflète très probablement une véritable augmentation du nombre de CM, une meilleure connaissance de ces pathologies et leur recherche plus systématique en cas de coloscopie normale ne pouvant l'expliquer à elles seules. Actuellement, l'incidence annuelle globale des CM est de 11,4 (IC 95 % : 9,2-13,6) pour 100 000 personnes, celles des CC et CL étant respectivement 4,9 (IC 95 % : 4,2-5,7) et 5,0 (IC 95 % : 4,0-6,1) pour 100 000 personnes (1). Il existe des variations géographiques de l'incidence annuelle des CC et des CL avec un possible gradient nord-sud (**Tableau I**). Ainsi, dans certaines régions, l'incidence

Tableau I : Taux d'incidence annuelle moyen pour 100 000 habitants, par zones géographiques (Europe du Nord et du Sud, Amérique du Nord) (1)

Zones géographiques	CC (IC 95 %)	CL (IC 95 %)	CM (IC 95 %)
Europe du Nord	5.5 (4.6-6.4)	4.6 (3.4-5.9)	11.4 (8.7-14.1)
Europe du Sud	2.4 (0.6-4.14)	3.1 (1.41-4.7)	7.5 (5.2-9.8)
Amérique du Nord	5.55 (3.4-7.4)	8.04 (5.04-11.04)	14.3 (8.9-19.8)

des CM est devenue proche de celle des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (12, 15). La prévalence globale des CM est estimée à 119,4 (IC à 95 % : 72,9-165,9) cas pour 100 000 personnes, celles des CC et CL étant respectivement de 50,1 (IC 95 % : 13,69-76,5) et de 61,7 (IC 95 % : 48,2-75,3) cas pour 100 000 personnes (1).

Dans le groupe de malades avec diarrhée chronique et coloscopie normale ou quasi normale, l'incidence des CM varie entre 9,6 % et 14 % selon les études, l'incidence pouvant atteindre 20 % dans le sous-groupe d'hommes de plus de 70 ans et de femmes de plus de 50 ans (3, 16).

Facteurs de risque

Âge

Bien que les CM puissent apparaître à n'importe quel âge, quelques cas ayant été rapportés chez l'enfant, leur incidence est augmentée chez les sujets âgés de plus de 60 ans, le pic d'incidence se situant au cours des 6^e et 7^e décades (3). L'âge médian au diagnostic est identique pour les CC et CL, respectivement 64,9 ans (57,03-72,78) et 62,2 ans (53,99-70,38) (15). Ainsi, des travaux ont suggéré que l'augmentation de l'âge était un facteur de risque de survenue de CM avec un RR de 5,25 (IC 95 % : 3,81-7,24) dans une population âgée de plus de 65 ans (9).

Sexe

L'incidence des CM est plus élevée chez les femmes que chez les hommes avec un OR à 2,52 (IC 95 % : 2,28-2,79) (15). Quelle que soit la région géographique, le sexe féminin est associé à la survenue de CM, cette association étant plus marquée en cas de CC avec un OR à 3,05 (IC 95 % : 2,92-3,19) versus 1,92 (IC 95 % : 1,53-2,31) pour les CL (15). Dans la majorité des études épidémiolo-

giques, environ ¾ des sujets atteints de CM sont de sexe féminin.

Tabac

Tout comme dans la maladie de Crohn, le tabac est un facteur de risque indépendant de survenue de CM, cette association ayant récemment été confirmée dans une méta-analyse dans laquelle les fumeurs avaient un risque significativement supérieur aux non-fumeurs de développer une CM (OR 2,99 ; 95 % IC 2,15-4,15) (17). Le tabagisme actif semble plus fortement associé au risque de développer une CC qu'une CL, avec des OR respectivement à 5,5 (IC 95 % , 3,4-8,9) et 2,96 (IC 95 % , 2,0-4,3) (17). Par ailleurs, les anciens fumeurs n'auraient pas moins de risque de développer une CM que les fumeurs actifs (18, 19).

Même si quelques données suggèrent une évolution plus sévère de la CM chez les fumeurs actifs que chez les non-fumeurs (20), nous n'avons actuellement pas suffisamment de données pour avancer que le tabac est un facteur de mauvais pronostic évolutif de la CM.

Aucun autre facteur lié aux habitudes de vie, comme la consommation d'alcool et des facteurs alimentaires, n'a été incriminé comme facteur de risque de développer une CM.

Médicaments

De nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue des CM. Les premières observations bien documentées de CM d'origine médicamenteuse ont été décrites par Beaugerie et coll qui ont rapporté 2 cas de CL induite par le Cyclo 3 fort® (21) et la ranitidine (22). Dans ces observations, les signes cliniques et les anomalies histologiques disparaissaient à l'arrêt du médicament incriminé et réapparaissaient à sa réintroduction.

L'origine médicamenteuse a, par la suite, été évoquée dans plusieurs études épidémiologiques, cas-contrôles et dans de nombreux cas

cliniques publiés depuis le début des années 1990. Plusieurs études cas-contrôles, le plus souvent rétrospectives, ont montré une association significative entre différentes classes médicamenteuses telles que les IPP, AINS et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la survenue de CM, sans pouvoir confirmer une véritable relation de cause à effet (23-35). En effet, seuls les cas cliniques rapportés dans la littérature permettent d'évaluer l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'une CM, principalement sur des arguments chronologiques (délai entre l'introduction du médicament et l'apparition de la diarrhée, évolution clinique et histologique à l'arrêt du médicament), un test de réintroduction n'étant noté que dans de rares publications (21, 22, 36-38). Ainsi, de nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue des CM (**Tableau II**).

Devant l'incidence croissante des CM et le rôle potentiellement important des médicaments, Beaugerie et coll (39) ont proposé un score d'imputabilité des médicaments dans la survenue des CM à partir de critères de causalité rapportés dans la littérature et de critères chronologiques individuels ; la diarrhée apparaît jusqu'à 4 mois, en moyenne 4 à 8 semaines, après l'introduction du médicament causal, son arrêt entraînant une amélioration clinique en quelques jours et la disparition des lésions histologiques en quelques semaines, au maximum 6 mois plus tard. Il est ainsi possible, à partir de ces critères, d'évaluer le degré d'imputabilité d'un médicament donné à déclencher une CM.

Une origine médicamenteuse doit donc être systématiquement recherchée par un interrogatoire minutieux et tout médicament introduit au cours des 4 mois précédant le début de la diarrhée doit être incriminé et autant que possible stoppé avant d'envisager un traitement spécifique en l'absence d'amélioration clinique.

Tableau II : Imputabilité des médicaments incriminés dans la survenue de colites microscopiques

Responsabilité potentielle établie	Classes médicamenteuses	Responsabilité potentielle supposée
Cyclo3 Fort®, Cirkan®	Veinotoniques	Daflon® - Esberiven fort®
Lansoprazole - oméprazole Ranitidine	Anti-sécrétoires	Cimétidine Esomeprazole-rabeprazole pantoprazole
	Anti-parkinsoniens	Modopar® Stalevo®
Ticlopidine - Aspirine	Anti-aggrégant plaquettaire	
Sertraline - Etifoxine Duloxetine clozapine	Anti-dépresseurs	Paroxetine
Simvastatine Acarbose (Glucor®)	Hypolipémiant et hypoglycémiant	Statines autres que simvastatine
Ac anti-checkpoint (PD1 PDL1) Oxétorone (Nocertone®) Sartans AINS	divers	Carbamazépine Lisinopril - perindopril Piasclédine® (saponifiable soja) Vinburnine (Cervoxan®) Sels d'or - Tardyféron® Flutamide

Malabsorption des acides biliaires

La malabsorption des acides biliaires a été évoquée dans plusieurs petites études comme étant une cause possible de CM (40, 41). Dans une large étude rétrospective danoise (42), une malabsorption des acides biliaires, documentée par une scintigraphie au ⁷⁵SeHCAT, était notée chez respectivement, 34 %, 28 % et 63 % des malades avec CC, CL et CMi. Cette hypothèse physiopathologique peut être renforcée par l'efficacité de chélateur des acides biliaires chez les sujets ayant une CM avec malabsorption des acides biliaires (40). Il n'a pas été montré d'association entre la survenue d'une CM et un antécédent de cholécystectomie (43). **Il peut actuellement être recommandé de rechercher une diarrhée liée aux acides biliaires en cas d'échec au traitement par budésonide.**

Contexte dysimmunitaire

Un contexte auto-immun est noté dans 18 à 42 % des cas de CM suivant les études. Malgré cela, aucune maladie, auto-anticorps ni marqueur spécifique est associé aux CL ou CC. La thyroïdite auto-immune est fréquemment notée, dans 34 à 40 % des cas de CM (23, 44). Les principales autres maladies auto-immunes associées aux CM sont le psoriasis, le diabète insulino-dépendant et les pathologies rhumatologiques inflammatoires.

Une association particulière entre maladie coéliqua (MC) et CM est

notée, le risque de développer une MC en cas de CM étant 50 à 70 fois supérieur à celui de la population générale (45). Ainsi, en cas de CM, l'incidence de la MC varie de 2 à 4 % dans la plupart des études (46). Dans une large étude prospective britannique cas-contrôle, l'incidence de la MC était de 3.3 % en cas de CM versus 0.3 % dans la population générale (47). L'incidence de la MC est cependant le plus souvent sous estimée en cas de CM, la plupart des études se contentant du résultat de tests biochimiques et non histologiques. Les raisons de l'apparition d'une CM en cas de maladie coéliqua pré-existante et l'évolution des lésions coliques sous régime sans gluten ne sont pas connues. Enfin, il est important de préciser que le développement d'une CM n'est pas associé à l'exposition au gluten. **Il est recommandé de rechercher une maladie coéliqua en cas de diagnostic de CM.**

Présentation clinique et biologique

Clinique

Les manifestations cliniques des CL et CC sont identiques et il est impossible de distinguer les 2 entités pathologiques sur le seul tableau clinique (2, 16, 48-50). La diarrhée est le symptôme quasi constant, seuls de très rares cas de CM se manifestant

par une constipation étant publiés. La modification de la consistance des selles et/ou l'augmentation de leur nombre quotidien par rapport à un état antérieur sont des critères importants de début des troubles, l'évolution et la sévérité du tableau étant très variables d'un malade à l'autre. Le début de la diarrhée peut être brutal dans 1/3 des cas, mimant une véritable diarrhée infectieuse, progressif ou insidieux. L'évolution est également variable, continue ou intermittente, entrecoupée de périodes d'amélioration voire de rémission spontanée. La diarrhée est impérieuse dans la moitié des cas avec épisodes d'incontinence chez un quart des malades, selles nocturnes dans environ 1/3 des cas. Les douleurs abdominales ne sont rapportées que dans moins de la moitié des cas dans la plupart des études. Une perte de poids, généralement minime, est signalée dans 20 à 73 % des cas (Figure 1).

Dans plus de 90 % des cas, les tableaux cliniques de la CM et du syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée sont très proches, voire superposables. Ainsi, deux méta-analyses ont montré que la prévalence des CM chez des patients présentant un tableau de troubles fonctionnels à prédominance diarrhéique était de 9,8 % (IC 95 % : 4.4-17.1 %) (51) et 8.3 % (IC 95 % : 3.5 %-15.0 %) (52). Inversement, 33 à 40 % des malades ayant une CM remplissent les critères diagnostiques du syndrome de l'intestin irritable.

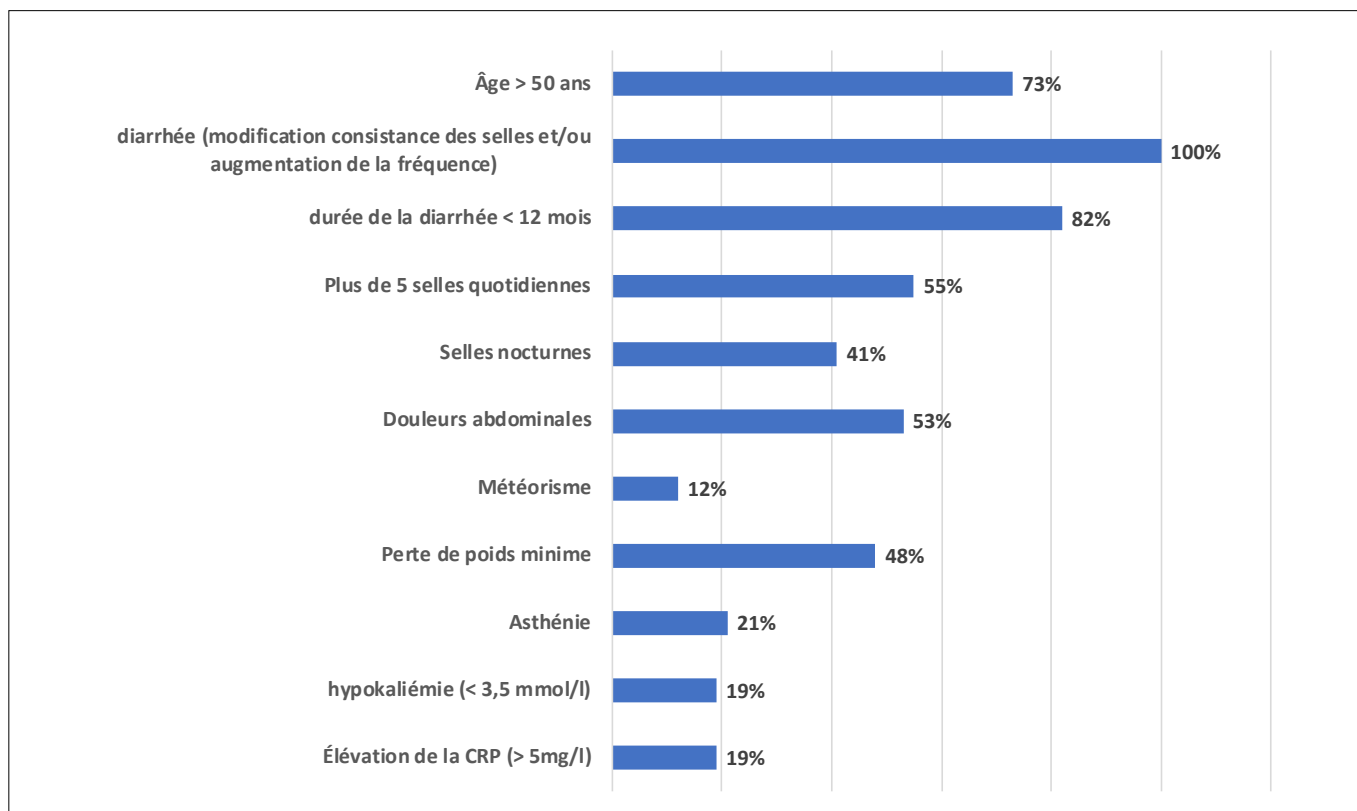


Figure 1 : Signes cliniques et biologiques

L'impact négatif des CM actives sur la qualité de vie des malades avec altération des bien-être physique et psychique, lié notamment à l'inconfort digestif, à la diarrhée et à l'asthénie a été noté dans plusieurs études (53-55).

En l'absence de biomarqueur fiable et de corrélation entre l'histologie et les signes cliniques, la définition de l'activité de la maladie est basée sur l'activité clinique. Dans une enquête réalisée dans la population suédoise, les malades atteints de CC ayant plus de 3 selles et plus d'une selle liquide quotidienne avaient un impact significatif sur leur qualité de vie. En revanche, ceux ayant moins de 3 selles et moins d'une selle liquide quotidiennes pendant une semaine n'avaient pas ou un impact léger sur leur qualité de vie (56). Ces critères ont donc été retenus pour définir la CM en rémission.

Biologie

Le bilan biologique est normal dans la majorité des cas. Un syndrome inflammatoire est rarement noté, une élévation modérée de la CRP étant rapportée dans moins de 20 % des cas, une hypokaliémie dans 10 à 20 % des cas (23, 48) et plus rarement une hyperéosinophilie, notamment en cas de cause médicamenteuse.

Les données de la littérature concernant le dosage de la calprotectine fécale sont discordantes. De petites études ont démontré que le taux calprotectine fécale était significativement plus élevé en cas de CM active par rapport aux sujets sans cause organique de diarrhée (57, 58). Cependant, d'autres auteurs ont montré que la valeur prédictive était faible, près de 40 % des sujets avec une CC active n'ayant pas d'augmentation de la calprotectine fécale par rapport à des sujets contrôles (59). **Les données actuelles ne permettent donc pas de retenir le dosage de la calprotectine fécale pour exclure le diagnostic de CM en cas de diarrhée ou pour assurer son suivi.**

Diagnostic

Endoscopie

Le diagnostic de CM repose sur la réalisation de biopsies muqueuses coliques étagées qui doit être systématique en cas de diarrhée chronique, même si sa nature fonctionnelle est suspectée. Le diagnostic est porté sur la présence d'anomalies microscopiques spécifiques constatées dans une muqueuse d'aspect endoscopique normal ou

« quasi normal », des anomalies muqueuses minimales à type de perte de contraste vasculaire, d'érythème ou d'œdème, d'érosions ou d'ulcérations pouvant être notées dans près de 40 % des cas (60). Aucune relation n'est établie entre l'existence ou les caractéristiques des lésions macroscopiques et le type de CM.

Histologie

Le diagnostic de CC est évoqué devant un épaississement collagène de la membrane basale épithéliale de la muqueuse recto-colique supérieur ou égal à 10 microns, la normale étant inférieure à 5 microns. Cet épaississement, très bien repéré avec les colorations standards (Figure 2a), peut être discret, irrégulier et focal et identifié plus facilement en utilisant des colorations du collagène (trichome masson, picrosirius) (Figure 2b).

Le diagnostic de CL est porté devant l'augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) supérieur ou égal à 20 pour 100 cellules épithéliales, la normale étant inférieure à 5 LIE / 100 cellules épithéliales, et l'absence d'épaississement collagène de la membrane basale épithéliale (Figure 3a). Il s'agit de lymphocytes T CD3+ et CD8+. En cas de doute diagnostique ou d'his-

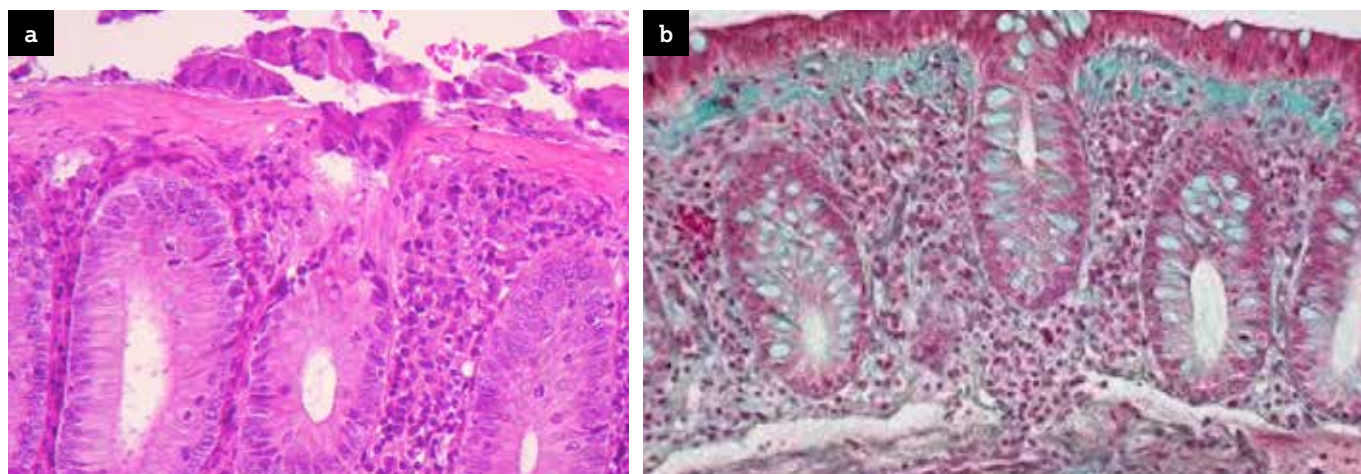


Figure 2 : Biopsie colique montrant un épaissement collagène de la membrane basale épithéliale et une inflammation du chorion

(a) : coloration standard HES ; (b) : coloration au trichome masson

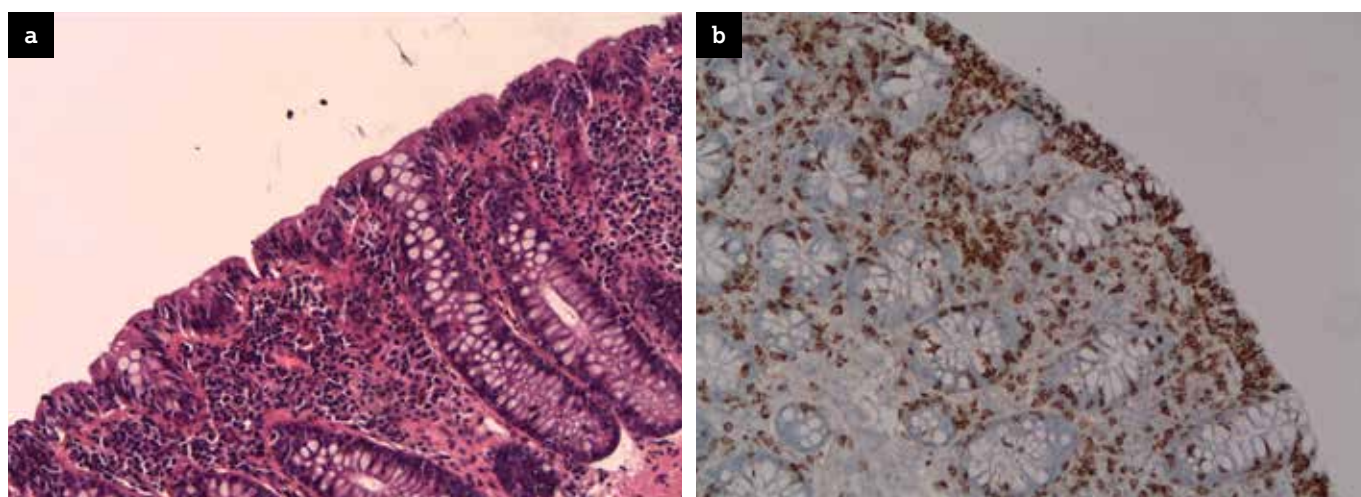


Figure 3 : Biopsie colique montrant une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux et une inflammation du chorion

(a) : coloration standard HES ; (b) : immunohistochimie avec marquage des lymphocytes CD3.

tologie colique standard normale chez un malade ayant une diarrhée sécrétoire, l'immuno-histochimie avec marquage des lymphocytes CD3 peut améliorer la sensibilité du diagnostic de CL (**Figure 3b**).

Les diagnostics de colite collagène incomplète (CCi) et de colite lymphocytaire incomplète (CLi) sont portés respectivement en cas d'épais-

sement collagène de la membrane basale épithéliale supérieur à 5 et inférieur à 10 μ m et d'augmentation du taux de lymphocytes intra-épithéliaux compris entre 10 et 20 LIE pour 100 cellules épithéliales avec l'absence d'épaissement collagène de la membrane basale épithéliale.

En dehors de ces lésions histologiques spécifiques, il est noté un

infiltrat inflammatoire d'intensité variable du chorion, associant principalement une augmentation des lymphocytes et des plasmocytes et à un degré moindre des mastocytes et des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles (**Tableau III**). Il n'est habituellement pas retrouvé d'infiltrat à polynucléaires neutrophiles ni de granulome giganto-cellulaire.

Tableau III : Les étapes de la prise en charge thérapeutique initiale

- Confirmation histologique du diagnostic de colite microscopique
- Élimination des autres causes de diarrhée associées aux colites microscopiques (maladie cœliaque +++)
- Élimination d'une cause médicamenteuse en suspectant tout médicament introduit au cours des 4 mois précédant le début de la diarrhée
- En l'absence de cause médicamenteuse identifiée, un traitement médical doit être envisagé, le traitement symptomatique pouvant être proposé en première intention en cas de forme clinique non sévère (lopéramide, cholestyramine)
- Le budésonide est le traitement de première intention des formes résistantes au traitement symptomatique.

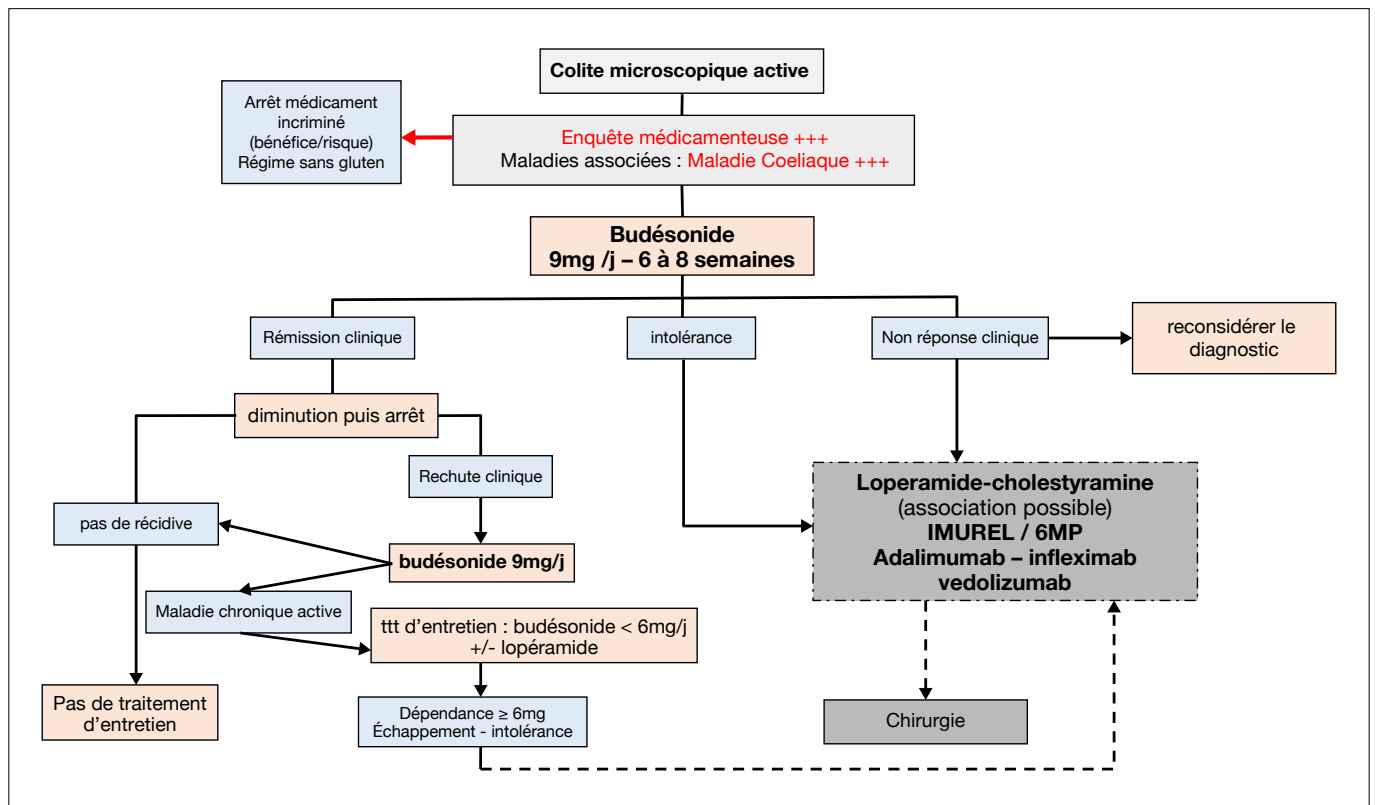


Figure 4 : Algorithme de traitement des colites microscopiques

Il existe une excellente corrélation histologique inter-observateur et intra-observateur avec une bonne reproductibilité du diagnostic de CM.

Les anomalies histologiques des CM sont généralement pancoliques. Cependant, la répartition et l'intensité des lésions peuvent être hétérogènes, focales ou diffuses. Certains auteurs ont évoqué une prédominance des lésions histologiques au niveau du colon droit et l'absence possible d'atteinte histologique au niveau de la muqueuse rectale. Ainsi, *Tanaka et coll* (61) ont montré qu'en cas de CC, les biopsies rectales pouvaient être normales dans 73 % des cas. De simples biopsies rectales normales ne permettent donc pas d'écarter le diagnostic de CM. En cas de diarrhée chronique, **il est actuellement recommandé de réaliser une iléocoloscopie avec, au minimum, 2 biopsies coliques droites et 2 biopsies coliques gauches et de les mettre dans des pots différents** (1).

Évolution et complications

L'évolution des CM, bien que variable, est généralement bénigne. Rasmussen et coll (62) ont montré dans une étude

portant sur 283 malades que les anomalies histologiques persistaient à un an du diagnostic chez 77 % des malades avec CC, 64 % avec CL et 45 % avec MCi, y compris en cas de disparition de la diarrhée. L'histologie colique se normalisait dans 10 % des cas. Au cours du suivi, des formes de passage d'un type de CM à un autre ont été décrites. Ainsi, dans la même étude (62), il était noté un passage vers un autre sous type de CM chez respectivement 6 %, 9 % et 18 %, des malades ayant initialement une CC, CL ou CMi, 35% des formes initiales de CMi évoluant vers une CC ou une CL. En pratique, **il n'y a pas d'indication à assurer de suivi histologique.**

Les risques d'adénome et de cancer colo-rectal n'ont été initialement évalués que dans des études de cohortes généralement de petite taille et rétrospectives. Plusieurs études cas-contrôles ont montré une diminution de l'incidence du cancer colo-rectal et des adénomes tubuleux ou vilieux (63-65) en cas de CC ou CL. L'analyse rétrospective d'une cohorte de 547 malades avec CM (171 avec CC et 376 avec CL) a montré une réduction du risque de survenue d'adénome et de cancer colo-rectal avec respectivement des OR à 0,34 (IC 95 % : 0.16-0.73, p=0.006) et 0,52 (IC

95 % 0.50-0.76, p<0.001) (66). **Il n'y a pas d'indication à proposer un programme de dépistage par coloscopie différent de celui de la population générale.**

Quelques observations d'association de CM et de colite inflammatoire (maladie de Crohn ou recto-colite hémorragique) ont été publiées, l'évolution d'une CM vers une recto-colite hémorragique étant la plus fréquemment notée. Récemment, une étude de population suédoise a montré une augmentation significative du risque de développer une MICI dans une population de sujets ayant une CM par rapport à la population générale, respectivement de 5.4 (95 % IC : 3,2-9,2) pour la maladie de Crohn et de 9.4 (95 % IC : 6,4-13,8) pour la recto-colite hémorragique (67).

Traitement

Les CM ayant dans la grande majorité des cas une évolution bénigne, l'approche thérapeutique doit prendre en considération la sévérité des symptômes et éviter des traitements potentiellement toxiques pour lesquels les risques seraient supérieurs au bénéfice attendu (Figure 4).

Tableau IV : Recommandations des différents traitements médicamenteux

	Force de la recommandation	Niveau de preuve	Commentaires
budésonide	Recommandé (forte)	modéré	En première intention
Mésalazine	Non recommandé (forte)	faible	Non efficace
Salicylate de bismuth	Non recommandé (forte)	Très faible	Pas de données suffisantes
Chélateur des acides biliaires	Recommandé (faible)	Très faible	En cas de malabsorption des acides biliaires
Probiotiques	Non recommandés (forte)	faible	Pas de données suffisantes
Antibiotiques	Non recommandés (forte)	Très faible	Pas de données suffisantes
Prednisolone	Non recommandée (forte)	faible	Non efficace
Thiopurines	Recommandées (forte)	faible	en seconde intention
Anti-TNF alpha	Recommandés (forte)	faible	en seconde intention
Vedolizumab	Recommandé (forte)	faible	en seconde intention
Méthotrexate	Non recommandé (forte)	faible	Non efficace
Chirurgie	Recommandé (faible)	Très faible	Après échecs des traitements médicaux

Force de la recommandation : fortement recommandé ; faiblement recommandé ; faiblement non recommandé ; fortement non recommandé.

Niveaux de preuve : élevé ; modéré ; faible ; très faible.

En premier lieu, il est nécessaire d'éliminer une éventuelle maladie cœliaque associée à la colite et une cause médicamenteuse, tout médicament introduit au cours des 4 mois précédant le début de la diarrhée devant être incriminé et stoppé, l'arrêt du médicament responsable permettant une guérison de la colite. Dans les autres cas, différentes thérapeutiques peuvent être envisagées (**Tableau III**).

En dehors du budésonide pour lequel nous disposons de plusieurs études randomisées *versus* placebo et d'une méta-analyse, les recommandations sur le traitement des CM reposent principalement sur des données rétrospectives ou sur des études ouvertes non contrôlées (**Tableau IV**).

Traitement de première intention : Budésonide

Obtention d'une rémission

Le budésonide par voie orale est la seule molécule ayant fait preuve de son efficacité dans plusieurs études randomisées et méta-analyses et est actuellement le traitement de première intention. Son efficacité repose sur les résultats de 4 études contrôlées rando-

nisées menées chez des malades ayant une CC dans 3 d'entre elles et chez ceux avec une CL dans la dernière (68-73). Ainsi, les taux de rémission clinique après 6 à 8 semaines de traitement variaient de 73 à 100 % pour les CC et de 72 à 91 % pour les CL. Une première méta-analyse *poolant* les résultats de 3 de ces études (74) puis une revue Cochrane récente de 2017 (75) ont confirmé que le traitement d'induction par budésonide à la dose quotidienne de 9 mg pendant 6 à 8 semaines suivi d'une décroissance rapide était efficace pour l'obtention d'une rémission clinique, tant pour les CC que les CL. Cette efficacité clinique entraîne de ce fait une amélioration significative de la qualité de vie chez les malades sous budésonide *versus* placebo (68).

L'efficacité du budésonide *versus* placebo sur la réponse histologique a également été démontrée en cas de CC (76) et CL (75). L'obtention d'une rémission histologique était respectivement notée chez 78 % des patients sous budésonide avec CC (RR 2.68 ; IC 95 % 1.37- 5.24) ou CL (RR 2.44 ; IC 95 % 1.13-5.28) *versus* 32 à 33 % de ceux sous placebo.

Il est recommandé de prescrire le budésonide par voie orale pour l'obtention d'une rémission en cas de CL et CC.

Maintien de la rémission

Malgré la bonne efficacité du traitement d'induction, le taux de rechute est élevé variant de 46 % à 88 % à 6 mois. Trois études randomisées *versus* placebo ont montré l'intérêt d'un traitement d'entretien par budésonide à la dose quotidienne de 6mg (71, 77, 78), les résultats *poolés* de ces 3 études confirmant qu'une rémission clinique était maintenue chez 68 % des malades sous budésonide *versus* 20 % de ceux sous placebo (RR 3,30 ; IC 95 %, 2,13-5,09) ; après un suivi de 6 mois, 75 % *versus* 25 % des malades respectivement sous budésonide et placebo étaient en rémission clinique. Un traitement d'entretien par budésonide à la dose quotidienne de 6 mg pendant 6 mois diminue significativement le risque de récurrence clinique (RR 0,34 ; IC 95 % : 0,19-0,6) (76, 78). Enfin, dans un travail rétrospectif ayant étudié 75 malades ayant une CC, *Fernandez-Banares et al* (79) ont montré que chez les 53 % des malades rechuteurs à

l'arrêt du budésonide, 21 % d'entre eux nécessitaient des doses quotidiennes d'entretien supérieures à 6 mg pour maintenir la rémission clinique.

En cas de rémission clinique, le traitement d'entretien par budésonide permet d'obtenir une réponse histologique prolongée chez environ la moitié des malades versus 15 % de ceux en rémission clinique sous placebo (70, 77). Malgré l'absence d'études contrôlées randomisées ayant évalué l'efficacité du traitement d'entretien par budésonide dans la CL, il est actuellement recommandé de gérer les CL de la même façon que les CC (1).

Il est recommandé de prescrire le budésonide par voie orale pour le maintien de la rémission en cas de CL et CC.

Innocuité du budésonide en traitement d'entretien

En cas de nécessité de traitement par budésonide au long cours et malgré une bonne tolérance, les effets secondaires à long terme, notamment osseux, doivent être pris en compte et prévenus. Chez des malades ayant une maladie de Crohn, un traitement par budésonide à la dose quotidienne moyenne de 8,5 mg (6 à 9 mg par jour) pendant 2 ans était associé à une perte de la densité minérale osseuse de plus de 2 %, contrairement au groupe de malades en rémission sans corticothérapie (80). Au contraire, un traitement par budésonide à la dose quotidienne de 3 mg ne semble pas associé à un risque accru de fracture (81). Enfin, dans une étude cas-témoins récente de malades avec CM, il n'était pas noté d'augmentation du risque de fractures ostéoporotiques en général, seul un effet isolé et modeste du budésonide sur le risque de fractures vertébrales étant observé, principalement chez les sujets les plus jeunes (82). Bien que le risque de fractures osseuses ostéoporotiques ne semble pas ou très peu augmenté chez les patients avec CM traités par le budésonide à petites doses (< 6mg par jour), une utilisation prolongée peut être associée à une diminution de la densité minérale osseuse.

Ainsi, même si la tolérance du budésonide au long cours à petites doses (< 6mg/j) semble bonne (78), il est indiqué de s'orienter vers un traitement de seconde ligne en cas de dépendance à des doses quotidiennes de budésonide supérieures ou égales à 6 mg.

Traitements de seconde intention

Immunosuppresseur

Les immunosuppresseurs peuvent être une alternative thérapeutique chez les malades présentant une CM sévère résistante ou dépendante au budésonide, ayant une contre-indication ou une mauvaise tolérance à la corticothérapie. Aucune étude randomisée concernant l'efficacité des thiopurines (6-mercaptopurine et azathioprine) dans cette indication n'a été publiée jusqu'alors, seules de petites cohortes rétrospectives ayant évalué leur efficacité dans le cadre de CM réfractaires ou cortico-dépendantes ont été rapportées. Ainsi, dans un travail rétrospectif ayant étudié 46 malades avec CM (32 CC et 14 CL) et dépendance ou intolérance au budésonide, une rémission clinique était obtenue chez 28 % d'entre eux, le traitement par azathioprine devant être stoppé chez 67 % des malades en raison d'une mauvaise tolérance, les principaux effets indésirables étant les nausées-vomissements et l'élévation des transaminases. En cas d'intolérance à l'azathioprine, un traitement par mercaptopurine était débuté chez 13 d'entre eux, permettant l'obtention d'une rémission clinique dans 46 % des cas (83). Dans la seule série prospective ouverte de 49 malades avec CM réfractaires ou dépendantes au budésonide traités par thiopurine, les taux de rémission clinique complète et partielle étaient respectivement de 43 % et 22 %, 35 % des malades ayant des effets indésirables motivant l'arrêt du traitement (84). Malgré l'absence d'étude contrôlée randomisée, **les thiopurines peuvent être retenues comme traitement de seconde intention des CM en cas de résistance ou dépendance au budésonide, de contre-indication ou mauvaise tolérance à la corticothérapie.**

L'efficacité du méthotrexate par voie orale a tout d'abord été suggérée dans une étude rétrospective concernant 19 malades avec CC cortico-résistante, chez lesquels une amélioration clinique et histologique était obtenue chez 16 d'entre eux (85). Dans un autre travail rétrospectif de 12 malades traités par méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée, les taux de rémission clinique complète ou partielle étaient respectivement de 58 % et 17 % (84). Dans la seule série ouverte prospective de 9 malades

avec CC réfractaire au budésonide traités par méthotrexate, aucun n'obtenait de rémission clinique et près de la moitié présentait des effets indésirables motivant l'arrêt du traitement (86). **Le méthotrexate ne peut pas actuellement être proposé comme traitement de seconde intention dans les CM.**

Biothérapies

L'efficacité des anti-TNF (adalimumab et infliximab) et anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) n'a été rapportée que dans quelques cas cliniques ou petites séries. Malgré l'absence d'études randomisées, les anti-TNF ont montré leur efficacité dans plusieurs études ouvertes. Ainsi, dans une étude espagnole (87), 4 malades ayant une CM sévère réfractaire aux traitements médicamenteux standards ont été traités par infliximab. Après une amélioration clinique rapide, 2 malades ont développé une réaction allergique et un échappait rapidement au traitement, ces 3 malades bénéficiant alors d'un traitement par adalimumab. *In fine*, une rémission clinique prolongée était notée chez 3 malades, 1 sous infliximab et 2 sous adalimumab, le troisième échappant rapidement au traitement et nécessitant une colectomie. *Münch et al* (88) ont rapporté l'observation de 3 malades ayant une CM sévère résistante au budésonide et au méthotrexate, traités par adalimumab. L'un d'eux présentait rapidement des effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement, une réponse clinique prolongée étant notée chez les 2 autres sans modification des lésions histologiques. Les résultats poolés de ces différents travaux (84, 87-91) montrent en cas de CM résistante au budésonide, un taux de rémission clinique de 50 % pour l'adalimumab et de plus de 60 % pour l'infliximab, les taux de réponse partielle variant de 20 à 40 %. Aucun effet indésirable grave n'a été noté.

Le vedolizumab a été étudié chez 15 malades avec CM réfractaire au budésonide, antérieurement traités pour 11 d'entre eux par thiopurine ou anti-TNF alpha ; le taux de rémission clinique était de 60 % (92-95).

Bien que leur efficacité ne soit pas constante ni toujours durable, **les biothérapies peuvent être un traitement de recours en cas de CM sévère résistante aux traitements usuels avant d'envisager la colectomie.**

Autres traitements médicamenteux

Dérivés du 5-ASA

La sulfasalazine et la mésalazine ont été largement utilisées dans le traitement des CM. Des travaux rétrospectifs ont rapporté des résultats très variables avec une efficacité allant de 21 à 92 % chez des malades avec CC ou CL (3, 13, 96). Dans 2 études multicentriques randomisées (73, 97), la mésalazine à la dose quotidienne de 3 grammes n'a montré aucun bénéfice clinique ni histologique par rapport au placebo, ces résultats n'étant pas en faveur de son utilisation dans le traitement des CM.

Il n'est pas recommandé de prescrire la mésalazine pour l'obtention d'une rémission dans le cadre d'une CM. L'absence d'étude disponible ne nous permet pas de la prescrire pour le maintien de la rémission.

Salicylate de bismuth

L'efficacité potentielle du salicylate de bismuth a été évoquée dans plusieurs études ouvertes et/ou rétrospectives (98-100). Une étude randomisée de 14 malades avec CM traités par salicylate de bismuth pendant 8 semaines *versus* placebo (101) a montré une réponse clinique chez tous les malades traités par salicylate de bismuth *versus* aucun dans le groupe placebo, une réponse histologique étant également notée chez trois-quarts des malades répondeurs.

Cependant, **en raison de l'absence de données suffisantes, le salicylate de bismuth ne peut pas être actuellement recommandé pour le traitement des CM.**

Chélateurs des acides biliaires

Le rôle bénéfique de la cholestyramine dans le traitement de la CM a été évoqué en raison de sa capacité de liaison aux acides biliaires, leur malabsorption pouvant jouer un rôle dans la pathogénèse des CM.

Des études rétrospectives ont montré un taux d'efficacité clinique de la cholestyramine allant de 33 à 59 % (3, 96), l'effet positif étant plus important en cas de malabsorption des acides biliaires. Dans une étude ouverte menée chez 27 malades ayant une CC traitée par chélateur des acides biliaires, *Ung et coll* (40) ont rapporté une réponse clinique chez 67 % des malades n'ayant pas de malabsorption des acides biliaires et chez 92 % de

ceux en ayant une. Enfin, dans une large étude rétrospective danoise (42), la diarrhée était contrôlée chez 50 % des malades avec CM traités par cholestyramine.

Ainsi, **les chélateurs des acides biliaires pourraient être efficaces en cas de CM, d'autant plus qu'il existe une malabsorption des acides biliaires, la dose thérapeutique devant être adaptée à l'évolution des symptômes.**

Antibiotiques

L'efficacité des antibiotiques a été principalement rapportée dans deux études rétrospectives avec des taux de succès variant de 55 à 60 % (3, 96), aucune information concernant les critères de réponse, les traitements concomitants, les modalités des antibiothérapies et les rechutes n'étant précisée dans ces travaux. Il n'existe aucun essai contrôlé évaluant l'utilisation d'antibiotiques dans cette indication. En raison de l'absence de données suffisantes, **les antibiotiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge thérapeutique des CM.**

Probiotiques

Les probiotiques n'ont jusque-là pas fait preuve de leur efficacité dans 2 essais contrôlés randomisés comparant respectivement *Boswellia serrata* (102), *Lactobacillus acidophilus LA-5* et *Bifidobacterium animalis AB-Cap-10* (103) *versus* placebo. Par ailleurs, un essai ouvert non contrôlé a montré une amélioration clinique chez plus de la moitié des malades traités par la souche Nissle 1917 d'*Escherichia coli* (104). Enfin, un essai ouvert randomisé comparant le VSL # 3 à la mésalamine chez 30 patients a montré une diminution du poids de selles quotidien significativement plus importante dans le groupe VSL # 3, sans amélioration significative des autres paramètres cliniques, histologiques et de qualité de vie par rapport à la mésalamine (105).

Le manque de standardisation des préparations de probiotiques disponibles sur le marché et le peu de données actuelles publiées dans la littérature ne permettent pas de recommander les probiotiques pour le traitement des CM.

Corticoïdes

L'efficacité de la prednisolone n'a été suggérée que dans une petite étude

ouverte et quelques travaux rétrospectifs avec un possible effet positif clinique et histologique (106). La seule étude contrôlée randomisée *versus* placebo à notre disposition, ne concernant qu'un petit nombre de malades, montre une amélioration clinique partielle chez 78 % des malades après 2 semaines de traitement par prednisolone à la dose quotidienne de 50 mg *versus* 33 % dans le groupe placebo (107). Le traitement par prednisolone ne peut donc pas être actuellement recommandé dans le traitement de la CM.

Plus récemment, le dipropionate de bécloéthasone, corticostéroïde synthétique ayant une action topique au niveau du côlon a été évalué dans une étude rétrospective ouverte multicentrique chez 30 patients atteints de CM ; les taux de réponse et rémission clinique étaient respectivement de 80 % et 67 % après 8 semaines de traitement, 60 % des malades restant en rémission 4 semaines après l'arrêt du dipropionate de bécloéthasone (108). Les résultats d'une étude randomisée sont nécessaires afin de confirmer ces résultats encourageants.

Il n'est actuellement pas recommandé de prescrire la prednisolone ou tout corticoïde autre que le budésonide dans le traitement des CM.

Transplantation fécale

Le rôle du microbiote dans la pathogénèse de la CM est évoqué en raison de l'amélioration de la colite après dérivation chirurgicale du flux fécal (109) et de l'amélioration rapportée dans quelques cas au décours d'antibiothérapie. La transplantation fécale est actuellement reconnue comme étant une nouvelle voie thérapeutique en cas de colite infectieuse à *Clostridium difficile* et possiblement en cas de maladie inflammatoire chronique intestinale, notamment en cas de recto-colite hémorragique. Seul un cas de CC réfractaire au traitement par budésonide traité avec succès par transplantation fécale a été publié dans la littérature (110). Il est actuellement prématuré de proposer la transplantation fécale dans le traitement de la CM.

Chirurgie

La chirurgie peut être considérée comme un traitement de dernier recours en cas de CM sévère résistante aux différents traitements médicaux. Les observations publiées de malades

nécessitant un traitement chirurgical sont rares. Une iléostomie de dérivation a été proposée avec succès chez quelques malades, la dérivation du flux fécal permettant une amélioration de la diarrhée et des lésions histologiques (109). De même, quelques cas de colectomie sub-totale avec anastomose iléo-anales ont été réalisés avec succès en cas de CC ou CL sévère réfractaire.

La chirurgie peut être considérée comme une option thérapeutique de dernier recours dans les formes sévères de CM résistantes aux traitements médicaux.

Conclusion

Les colites microscopiques, collagène et lymphocytaire, représentent une étiologie fréquente de diarrhée chronique à colon macroscopiquement normal, dont l'incidence a augmenté au cours de ces dernières années. Le diagnostic de colite microscopique nécessite la réalisation de biopsies coliques étagées. La présentation clinique est fréquemment superposable à celle du syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée. En cas de cause iatrogène, l'arrêt du médicament incriminé permet une amélioration rapide des signes cliniques et une disparition plus lente des lésions histologiques. Dans les autres cas, le traitement par budésônide est le traitement de première intention.

Références

- Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, *et al.* European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *UEG Journal* 2020. DOI: 10.1177/2050640620951905.
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984-1993. *Gut* 1995; 3: 194-7.
- Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53: 346-50.
- Agnarsdóttir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, *et al.* Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (5): 1122-8.
- Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 418-23.
- Raclot G, Queneau PE, Ottignon Y, *et al.* Incidence of collagenous colitis. A retrospective study in the east of France. *Gastroenterology* 1994; 106: A23.
- Heron T, Walsh S, Mowat A. Microscopic colitis in Tayside: clinical features, associations and behavior. *Gut* 2005; 54 (suppl. 2): A84.
- Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, *et al.* Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 35-40.
- Fernández-Bañares F, Zaban Y, Aceituno M, Ruiz L, Salas A, Esteve M. Prevalence and natural history of microscopic colitis: a population-based study with long-term clinical follow-up in Terrassa, Spain. *J Crohn's Colitis* 2016; 10: 805-11. 2016/01/29. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw037.
- Davidson S, Sjöberg K, Engel P, *et al.* Microscopic colitis in Denmark and Sweden: incidence, putative risk factors, histological assessment and endoscopic activity. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 818-24.
- Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, *et al.* Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2387-93.
- Fumery M, Kohut M, Gower-Rousseau C, *et al.* Incidence, clinical presentation, and associated factors of microscopic colitis in northern France: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1571-9.
- Pardi DS, Loftus AV, Smyrk TC, *et al.* The epidemiology of microscopic colitis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56 (4): 504-8.
- Gentile N, Khanna S, Loftus J, *et al.* The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12: 838-42.
- Tong J, Zheng Q, Zhang C, *et al.* Incidence, prevalence and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 265-76. quiz 277. 2015/01/28. DOI: 10.1038/ajg.2014.431.
- Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira-Lapena T, Gonzalez-Castillo S, Tenias Burillo JM. Prevalence and incidence of microscopic colitis in patients with diarrhoea of unknown aetiology in a region in central Spain. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 384-8.
- Jaruvongvanich V, Poonsombudert K, Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2018; 25: 672-8. DOI: 10.1093/ibd/izy296.
- Verhaegh BPM, Pierik MJ, Goudkade D, *et al.* Early Life Exposure, Lifestyle, and Comorbidity as Risk Factors for Microscopic Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2017; 23: 1040-6. DOI: 10.1097/mib.0000000000001103.
- Burke KE, Ananthakrishnan AN, Lochhead P, *et al.* Smoking is Associated with an Increased Risk of Microscopic Colitis: Results From Two Large Prospective Cohort Studies of US Women. *J Crohn's Colitis* 2018; 12: 559-67. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy005.
- Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, *et al.* Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (11): 1334-9.
- Beaugerie L, Lubinski J, Brousse N, *et al.* Drug induced lymphocytic colitis. *Gut* 1994; 35: 426-8.
- Beaugerie L, Patey N, Brousse N, ranitidine, diarrhoea, and lymphocytic colitis. *Gut* 1995; 37: 708-11.
- Macaigne G, Lahmek P, Locher C, *et al.* Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study. *Am Journal Gastroenterol* 2014. Sep; 109 (9): 1461-70.
- Riddell RH, Tanaka M, Mazzoleni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case-control study. *Gut* 1992; 33: 683-6.
- Fernandez-Banares F, Esteve M, Espinos JC, *et al.* Drug consumption and the risk of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 324-30.
- Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, *et al.* Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1124-8.
- Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira T, González-Castillo S, Tenias JM. Drug consumption and additional risk factors associated with microscopic colitis: Case-control study. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 347- 53.
- Bonderup OK, Morten Fenger-Grøn M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug Exposure and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Danish Case-Control Study with 5751 Cases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1702-7.
- Masclée GM, Coloma PM, Kuipers EJ, *et al.* Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 749-59.
- Verhaegh BP, de Vries F, Masclée AA, *et al.* High risk of drug induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1004-13.
- Yen EF, Janet Y, Asantewaa T, *et al.* Medication exposure and the risk of microscopic colitis: results from a prospective US trial. *Gastroenterology* 2017, 152 (suppl. 1): S194.

32. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 618–25.
33. Pascua MF, Kedia P, Weiner MG, Holmes J, Ellenberg J, Lewis JD. Microscopic colitis and Medication Use. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2010 May 18; 2010 (3): 11–19.
34. Harma C, Havelet M, Dean T, Zimmerman M. Lymphocytic colitis and proton pump inhibitor use: a case-control study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26 (Suppl. 4): 68–83.
35. Fernandez-Bañares F, De Sousa MR, Salas A, *et al.* Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411–7.
36. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 551–3.
37. Maroy B. Lymphocytic colitis probably due to etifoxine: a case with relapse after reintroduction. *Thérapie* 2009; 64 (2): 137–8.
38. Pelizza L, Melegari M. Clozapine-Induced Microscopic Colitis: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 571–4.
39. Beaugerie L, Pardy DS. Review article : drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 277–84.
40. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46: 170–5.
41. Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A, *et al.* Bile acid Malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2231–8.
42. Bjornbak C, Engel PJ, Nielsen PL, *et al.* Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1225–34. 2011/10/05. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04865.x.
43. Laing AW, Pardi DS, Loftus EV, Jr., *et al.* Microscopic colitis is not associated with cholecystectomy or appendectomy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 708–711. 2006/08/19. DOI: 10.1097/00054725-200608000-00006.
44. Cindoruk M, Tuncer C, Dursun A, *et al.* Increased colonic intraepithelial lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 237–9.
45. Green PHR, Yang JUN, Cheng J, Lee AR, Harper JW, Bhagat G. An Association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol and Hepatology* 2009. 7(11), 1210–6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.011>.
46. Stewart M, Andrews CN, Urbanski S, *et al.* The association of coeliac disease and microscopic colitis: a large population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1340–9. 2011/04/27. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04666.x).
47. Green HD, Beaumont RN, Thomas A, *et al.* Genome-Wide Association Study of Microscopic Colitis in the UK Biobank Confirms Immune-Related Pathogenesis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1578–82. 2019/05/28. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz104.
48. Chande N, Driman DK, Reynolds R. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: Patients characteristics and clinical presentation. *Scandinavian J Gastroenterol* 2005; 40: 343–7.
49. Koskela RM, Niemela SE, Kartunen TJ, Lehtola JK. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scandinavian J Gastroenterol* 2004; 39: 837–45.
50. Baert F, Wouters K, D'Haens D, *et al.* Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity ? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999; 45: 375–81.
51. Guagnozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 851–62. 2016/02/26. DOI: 10.1111/apt.13573.
52. Kamp EJ, Kane JS, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome and Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 659–68. e651; quiz e654–655. 2015/10/11. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.031.
53. Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM, Tysk C, Bohr J. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 May; 39 (9): 963–72. doi: 10.1111/apt.12685. Epub 2014 Mar 11. PubMed PMID: 24612051.
54. Kane JS, Irvine AJ, Derwa Y, Ford AC. Fatigue and its associated factors in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018 Sep 13; 11: 1756284818799599. doi: 10.1177/1756284818799599. eCollection 2018. PubMed PMID: 30228831; PubMed Central PMCID: PMC6137548.
55. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, *et al.* Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liver Dis* 2011 Feb; 43 (2): 102–9. doi:10.1016/j.dld.2010.06.004. Epub 2010 Jul 17. PubMed PMID: 20638918.
56. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, *et al.* Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1875–81. 2009/06/09. DOI: 10.1002/ibd.20977.
57. Batista L, Ruiz L, Ferrer C, *et al.* Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Digestive and Liver Disease* 2019; 51: 1646–51. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.002.
58. Von Arnim U, Wex T, Ganzert C, *et al.* Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701).
59. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, *et al.* Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2007; 19: 567–74. DOI: 10.1097/meg.0b013e328058ed76.
60. Marlicz W, Skonieczna-Zydecka K, Yung DE, *et al.* Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: A systematic review. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1073–85. 2017/08/30. DOI: 10.1016/j.dld.2017.07.015.
61. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell R. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65–70.
62. Rasmussen J, Engel PJ, Wildt S, *et al.* The Temporal Evolution of Histological Abnormalities in Microscopic Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 262–8. 2015/11/02. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijv200).
63. Tontini GE, Pastorelli L, Spina L, *et al.* Microscopic Colitis and Colorectal Neoplastic Lesion Rate in Chronic Nonbloody Diarrhea. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 882–91.
64. MacPhaul C, Sonnenberg A, Genta R. Low prevalence of colon polyps in patients with diarrhea and microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: (S164).
65. Levy A, Borren NZ, Maxner B, *et al.* Cancer risk in microscopic colitis: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 1. doi: 10.1186/s12876-018-0926-4.
66. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, *et al.* Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3122–7. 2009/07/04. DOI: 10.3748/wjg.15.3122.
67. Khalili H, Burke KE, Roelstraete B, Sachs MC, Olén O, Ludvigsson JF. Microscopic Colitis and Risk of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2020; 158 (6): 1574–83. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.028.
68. Miehke S, Heymer P, Bethke B, *et al.* Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 978–84.
69. Baert F, Schmit A, D'Haens G, *et al.* Budesonide in collagenous colitis : a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20–5.
70. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaert PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52: 248–51.

71. Miehke S, Madisch A, Karimi D, *et al.* Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009; 136 (7): 2092-100.
72. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of budesonide for the treatment of active lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2009; 136 (5): A-519-A-520.
73. Miehke S, Madisch A, Kupcinskas L, *et al.* Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146 (5): 1222-30.
74. Feyen B, Wall GC, Finnerty EP, Dewitt JE, Reyes RS. Meta-analysis : budésónide treatment for collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 745-9.
75. Chande N, Al Yatama N, Bhanji T, *et al.* Interventions for treating lymphocytic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD006096.
76. Kafil TS, Nguyen TM, Patton PH, *et al.* Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003575. 2017/11/12. DOI: 10.1002/14651858.CD003575.pub6.
77. Miehke S, Madisch A, Bethke B, *et al.* Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-6. 2008/10/18. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.081.
78. Münch A, Bohr J, Miehke S, *et al.* Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016; 65 (1): 47-56.
79. Fernandez-Bañares F, Piqueras M, Guagnozzi D, *et al.* Collagenous colitis: requirement for high-dose budesonide as maintenance treatment. *Dig Liver Dis* 2017; 49 (9): 973-7.
80. Cino M and Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 915-21. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05609.x
81. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture Risk Associated with Different Types of Oral Corticosteroids and Effect of Termination of Corticosteroids on the Risk of Fractures. *Calcified Tissue International* 2008; 82: 249-257. DOI: 10.1007/s00223-008-9124-7.
82. Reilev M, Hallas J, Thomsen Ernst M, *et al.* Long-term oral budesonide treatment and risk of osteoporotic fractures in patients with microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 644-51. 2020/02/01. DOI: 10.1111/apt.15648.
83. Münch A, Fernandez-Bañares F, Munck LK. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 795-8.
84. Cotter TG, Kamboj AK, Hicks SB, *et al.* Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 169-74.
85. Riddell J, Hillman L, Chiragakis L, *et al.* Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 (10): 1589-93.
86. Münch A, Bohr J, Vigren L, *et al.* Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 149-52.
87. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernandez-Bañares F. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011 Dec; 5 (6): 612-8.
88. Münch A, Ignatova S, Ström M. Adalimumab in budésónide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47 (1): 59-63.
89. Daferera N, Ignatova S, Münch A. Single-centre experience with biological treatment in budesonide-refractory microscopic colitis patients. *J Crohn's Colitis* 2018; 12 (suppl 1): S421-22 (abstr P617).
90. Pola S, Fahmy M, Evans E, Tipps A, Sandborn WJ. Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 857-8.
91. Anderson RJ, Makins R. Successful use of adalimumab in patient with treatment-refractory microscopic colitis. *BMJ Case Rep* 2016; published online Aug 16. DOI:10.1136/bcr-2016-215639.
92. Riviere P, Münch A, Michetti P, *et al.* Vedolizumab in refractory microscopic colitis: an international case series. *J Crohn Colitis* 2018; published online Oct 17. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijy169.
93. Cushing KC, Mino-Kenudson M, Garber J, Lochhead P, Khalili H. Vedolizumab as a novel treatment for refractory collagenous colitis: a case report. *Am J Gastroenterol* 2018, 113 (4), 632-3.
94. Jennings JJ, Charabaty A. Vedolizumab-induced remission in 3 patients with refractory microscopic colitis: a tertiary care center case series. *Inflamm Bowel Dis* 2019 ; 25 (8); e97.
95. Casper M, Zimmer V, Hübschen U, *et al.* Vedolizumab for refractory collagenous colitis: Another piece of the puzzle. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50: 1099-100. DOI: 10.1016/j.dld.2018.07.013.
96. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; 39: 846-51.
97. Miehke S, Aust D, Mihaly E, *et al.* Efficacy and safety of budesonide versus mesalazine or placebo as induction therapy for lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1795-804.
98. Fine KD, Lee EL. Efficacy of Open-Label Bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29-36.
99. Amaro R, Poniecka A, Rogers AI. Collagenous colitis treated successfully with bismuth subsalicylate. *Dig Dis Sci* 2000; 45 (7): 1447-50.
100. Colussi D, Salari B, Stewart KO, *et al.* Clinical characteristics and patterns and predictors of response to therapy in collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1382-8.
101. Fine K, Lee E, Lafon G. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999; 116: A880.
102. Madisch A, Miehke S, Eichele O, *et al.* Boswellia serrata extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22 (12): 1445-51.
103. Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, *et al.* Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium animalis subsp. lactis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (5): 395-401.
104. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, *et al.* The probiotic E. coli strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (5): 365-9.
105. Rohatgi S, Ahuja V, Makharia GK, *et al.* VSL#3 induces and maintains short-term clinical response in patients with active microscopic colitis: a two-phase randomized clinical trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2015; 2 (1): e000018.
106. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, *et al.* Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (2): 256-9.
107. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (6): 606-10.
108. Corte TD, Janssens E, D'Hondt A, *et al.* Beclomethasone dipropionate in microscopic colitis: Results of an exploratory open-label multicentre study (COLCO). *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1183-8. 2019/07/12. DOI: 10.1177/2050640619860965.
109. Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; 109: 449-55.
110. Günaltay S, Rademacher L, Hultgren Hörnquist E, Bohr J. Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (7): 1319-24.

5

Les cinq points forts

- Le diagnostic de colite microscopique est porté chez 10 à 14 % des malades avec diarrhée chronique et coloscopie macroscopiquement normale.
- Les tableaux cliniques des colites microscopiques et du syndrome de l'intestin irritable sont très proches et souvent superposables.
- Le diagnostic de CM repose sur la réalisation de biopsies coliques étagées (au minimum 2 dans le côlon gauche et 2 dans le côlon droit) qui doivent être systématiques en cas de diarrhée chronique, même si sa nature fonctionnelle est suspectée.
- Une origine médicamenteuse doit être systématiquement recherchée et le médicament incriminé stoppé avant d'envisager un traitement spécifique en l'absence d'amélioration clinique.
- En l'absence de cause médicamenteuse, le traitement par budésonide est le traitement de première intention dans les formes sévères de colites microscopiques.



A large area of the page filled with horizontal dotted lines, intended for writing notes.