

Traitement des colites microscopiques

Abréviations

CM : colites microscopiques

CL : colites lymphocytaires

CC : colites collagènes

MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales

Les colites microscopiques (CM) sont définies [1-3] par l'association d'une diarrhée en général chronique, d'un aspect habituellement normal de la muqueuse colique en endoscopie (rarement un érythème, exceptionnellement des ulcérations), et d'une inflammation particulière en microscopie (encadré 1), dont le profil permet de classer la CM en ses 2 types anatomo-

cliniques principaux : la colite collagène (CC) et la colite lymphocytaire (CL). Les incidences des 2 types de CM sont en Europe de l'ordre de 2 à 4 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Ces incidences ne sont que légèrement inférieures à celles de la RCH et de la maladie de Crohn en France. La prévalence des CM (de l'ordre de 0,15 cas pour 1 000 habitants pour les CC comme pour les CL) est en revanche 6 fois inférieure à celle des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Ceci s'explique par le fait que jusqu'à 90 % des CL [4] et 60 % des CC [5] s'éteignent avant le cap des 3 ans d'évolution.



L. BEAUGERIE
(Paris)

Quelques éléments du tableau clinique à connaître avant d'envisager le traitement

Presque une fois sur deux [6], la diarrhée d'une CM est de début aigu, comme celui d'une « gastro-entérite », ce qui peut être source d'errements diagnostiques pour le médecin généraliste qui intervient le plus souvent en première ligne. Les selles de la CM sont fréquentes, aqueuses, impérieuses et réparties sur le nyctémère. On note la présence de selles nocturnes jusque dans 30 % des cas dans les séries de la littérature [6], et une impériosité des selles extrême, source d'accidents d'incontinence, jusque dans 60 % des cas [4]. Ces deux derniers éléments rendent compte de l'impact psychologique et social souvent considérable de la maladie, même si elle ne menace que très rarement le pronostic vital, via la déperdition potassique. L'état général lui-même est conservé, en dépit d'une perte de poids faible à moyenne, observée jusque dans 40 % des cas [4, 6].

Encadré 1 : Les quatre critères diagnostiques histologiques des CM

Deux critères constants et communs aux deux types de CM (CC et CL) :

- L'altération de l'épithélium de surface [aplatissement des cellules qui deviennent cuboïdes, abrasion et décollement de l'épithélium, aspect dégénératif de certaines cellules (vacuoles cytoplasmiques), diminution de la mucosécrétion, irrégularités nucléaires, apoptose].
- L'infiltrat inflammatoire de la *lamina propria* par des lympho-plasmocytes mêlés à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Un critère au premier plan dans la CL : l'hyperlymphocytose épithéliale, qui atteint souvent 30 à 40 % ($N < 5$ %), en sachant qu'une hyperlymphocytose moins marquée (de l'ordre de 20 %) est fréquente au cours des CC.

Un critère automatiquement classant dans la CC : l'épaississement net ($> 10 \mu$) de la bande collagène sous-épithéliale ($N < 7 \mu$), qui mesure souvent jusqu'à 40-50 μ dans le côlon droit, là où l'épaississement est maximal. Un épaississement minime de la bande collagène (7 à 10 μ) est possible au cours des CL.

Encadré 2 : Les pré-requis du traitement

- Etre certain du diagnostic histologique.
- Avoir exploré au moins biologiquement les autres causes de diarrhée statistiquement fréquemment associées aux CM.
- Avoir étudié le rôle potentiel dans la genèse de la CM de tous les traitements introduits chez le malade dans les 6 derniers mois.
- Ne pas tenir compte du type histologique (CC ou CL) dans la stratégie thérapeutique.

Les pré-requis du traitement des CM (encadré 2)

Etre certain du diagnostic histologique

Lorsque la conclusion du compte rendu histologique initial est incertaine et/ou imprécise, il convient de demander une nouvelle lecture à l'anatomo-patholo-

Tirés à part : Pr Laurent Beaugerie, Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12.

giste, comportant une numération des lymphocytes intra-épithéliaux selon la technique de référence [7, 8] et une mesure de l'épaisseur de la bande collagène sous-épithéliale, là où elle est maximum, dans la limite des échantillons biopsiques disponibles.

Avoir exploré au moins biologiquement les autres causes de diarrhée statistiquement fréquemment associées aux CM

Les CM sont considérées par la plupart des auteurs comme des maladies auto-immunes [1, 3]. A ce titre, elles sont plus fréquemment associées aux autres affections auto-immunes que ne le voudrait le simple hasard. Parmi les maladies auto-immunes possible-ment associées, celles qui sont source potentielle de diarrhée chronique peuvent être détectées par un bilan biologique (Encadré 3). Ainsi, le diagnostic et le traitement des causes de diarrhée associées évitent le piège d'une apparente résistance au traitement de la CM, liée en fait à la méconnaissance d'une cause de diarrhée associée.

Avoir étudié le rôle potentiel dans la genèse de la CM de tous les médicaments introduits chez le malade dans les 6 derniers mois

Depuis les années 90, plus d'une dizaine de molécules ont été suspectées

Encadré 3 : Examens biologiques à réaliser avant le traitement de la CM pour ne pas méconnaître une cause associée de diarrhée liée à l'existence d'une autre maladie auto-immune.

Examen biologique	Maladie auto-immune explorée
TSH	Hyperthyroïdie (thyroïdite, Basedow)
Vitamine B12 sérique	Maladie de Biermer
Ac anti-gliadine (IgG, IgA)	Maladie cœliaque
Ac anti-endomysium (IgA)	
Dosage pondéral des immunoglobulines	

de pouvoir induire à elles seules une CM [7, 9], ou d'aggraver une CM pré-existante [10]. Le tableau I indique les principales molécules incriminées à ce jour [7, 9-37], en les classant par niveau de preuve décroissant, fondé sur la méthode française d'imputabilité [38], adaptée au cas des colites [39]. Le piège que constitue le fait qu'il s'écoule habituellement plusieurs semaines (généralement 2 à 8 semaines [7, 9], mais jusqu'à 4 mois [9]), entre le début du traitement responsable et le début clinique de la CM, doit être bien connu des cliniciens.

Ne pas tenir compte du type histologique (CC ou CL) dans la stratégie thérapeutique

Il existe de petites différences épidémiologiques et cliniques entre CL et CM. Ainsi, il y a plus de fumeurs dans la CC, et l'évolutivité et la sévérité clinique de la CC sont en moyenne un peu supérieures à celles de la CL. En pratique thérapeutique, l'objectif est

d'amener le malade en rémission durable et de progresser dans l'escalade thérapeutique (cf. infra), en fonction de la réponse individuelle du malade. Même si les essais thérapeutiques contrôlés avec tirage au sort n'ont porté que sur la colite collagène [40-42], les taux de réponses aux différents traitements dans le cadre d'une utilisation ouverte dans les grandes séries de CL [43] et de CC [6] sont du même ordre (Tableau II). Enfin, le diagnostic de CC « écrase » celui-ci de CL (encadré 1), dès lors que la bande collagène sous-épithéliale est mesurée en un point quelconque de la muqueuse colique au moins supérieure à 10 µ. L'épaississement de la bande collagène sous-épithéliale est en moyenne plus marqué dans le côlon droit que dans le côlon distal, mais il est irrégulier d'un prélèvement à l'autre, et, au sein d'un même prélèvement, d'un segment à l'autre de l'épithélium de surface. Ainsi, on peut toujours penser qu'une CL présumée est une CC méconnue du fait de biopsies insuffisamment nombreuses, d'un examen incomplet des biopsies, ou de la réalisation seule de biopsies sigmoïdiennes distales, qui permettent pourtant un diagnostic sensible et spécifique de CM [44, 45]. En pratique clinique, on retiendra donc que chez un individu, il est important de conforter histologiquement le diagnostic de CM, mais inutile d'accorder de l'importance à une distinction CL-CC, qui n'a pas d'implication thérapeutique individuelle.

L'objectif thérapeutique

La diarrhée est définie par l'émission quotidienne de plus de 3 selles par jour, très molles à liquides [46]. En référence à cette définition, la rémission clinique d'une CM peut être définie par un transit comportant au maximum 3 selles

TABLEAU I
MÉDICAMENTS DONT LA RESPONSABILITÉ A ÉTÉ EVOQUÉE
DANS LA GENÈSE DES CM

Degré de responsabilité dans des cas individuels de la littérature, d'après les critères français d'imputabilité [38] adaptés aux CM [39]	Médicaments *	Références
Quasi certaine	Acarbose Cyclo3Fort® - Cirkan®	[30] [7, 11, 16, 22, 28, 29, 31, 32]
Possible	Lansoprazole	[9, 20, 37]
	Sertraline	[43] et cas personnels
	Ticlopidine	[14, 18, 19, 21, 35, 36]
	Ranitidine	[10]
	Carbamazépine	[25]
	Cimétidine	[17]
	Daflon®	[27]
	Modopar®	[33]
	Oxétorone	[23]
	Tardyféron®	[12]
Douteuse	Vinburnine	[15]
	AINS	[34]

* Dénomination commune internationale dans le cas de principes actifs uniques, noms commerciaux dans le cas des associations.

TABLEAU II
EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS DES CM DANS LE CADRE D'UNE UTILISATION
NON CONTROLÉE DANS LES GRANDES SÉRIES DE LA LITTÉRATURE

	CL (série de 170 patients [43])	CM (série de 163 patients [6])
Lopéramide	(74) * 73 % **	(69) 71 %
Cholestyramine	(14) 65 %	(44) 59 %
Sulfasalazine	(14) 42 %	(108) 34 %
Mésalazine	(31) 45 %	(16) 50 %
Budésonide		(2) 100 %
Corticoïdes systémiques	(15) 87 %	(39) 82 %
Sous-salicylate de bismuth	(22) 83 %	
Azathioprine – 6-MP	(5) 20 %	

* Nombre de malades de la série chez lesquels la réponse au traitement a pu être rétrospectivement évaluée.

** Pourcentage de réponses partielles ou complètes.

quotidiennes molles à moulées. Cette définition a par exemple constitué le critère principal de jugement d'un des 3 essais contrôlés avec tirage au sort évaluant l'efficacité du budésonide dans la CC [42]. En cas de CM chronique active rebelle au traitement symptomatique, l'objectif pourrait être un peu moins ambitieux et se caler, en termes de qualité de vie, sur ce qui est considéré comme un bon résultat fonctionnel après colectomie subtotalaire et anastomose iléorectale [47], à savoir au maximum 4 selles quotidiennes, qui, même si elles restent liquides, sont exclusivement diurnes et ne sont pas impérieuses (peuvent être retenues plus de 15 minutes [48]). Il faudrait alors assortir à cette « tolérance » sur le volume et la consistance des selles, le fait que la déperdition potassique dans les selles ne soit pas source d'une hypokaliémie non contrôlée par la simple prise au long cours de potassium *per os*.

Les étapes du traitement

Eviction des médicaments potentiellement en cause

En pratique, il convient donc, au titre de la première étape du traitement

d'une CM, d'envisager l'interruption de tous les médicaments introduits dans les 6 derniers mois, puisque qu'il peut s'écouler au maximum un délai de cet ordre entre le début d'un traitement potentiellement responsable de CM. Cette interruption doit d'autant plus être tentée que le niveau de preuve de la responsabilité individuelle potentielle d'une molécule dans la genèse d'une CM est élevé (Tableau I). Néanmoins, la liste des médicaments responsables étant évolutive, il ne faut pas avoir *a priori* sur la non-responsabilité d'un médicament, sur le seul argument qu'il n'y ait pas encore de publication concernant le lien de causalité entre la molécule et la survenue d'une CM. Le plus souvent, le retrait d'un médicament responsable aboutit à une guérison clinique de la CM en moins de 2 semaines [7, 9], et à une restitution anatomique en quelques semaines [7, 9]. Lorsqu'un traitement suspect ne peut être interrompu (par exemple, sertraline donnée pour une dépression), il convient de substituer la molécule en cause par une autre ayant la même action thérapeutique, mais n'étant pas connue comme une cause potentielle de CM.

Encadré 4 : Les étapes du traitement.

- Eviction des médicaments potentiellement en cause (tableau I).
- Essai du traitement symptomatique seul, puis éventuellement des salicylés.
- En cas d'échec, essai du budésonide, puis, en cas de non-réponse ou de réponse insuffisante, essai de la corticothérapie systémique.
- En cas d'échec, utilisation éventuelle courte du sous-salicylate de bismuth, sinon mise sous azathioprine.
- Discussion d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale.

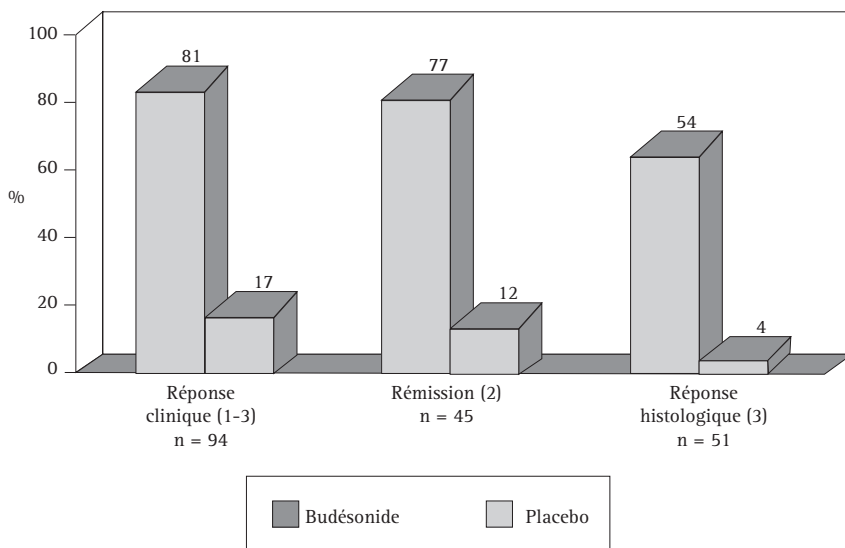
Essai du traitement symptomatique seul

Le traitement symptomatique est de mise d'emblée et pour tous les malades. En l'absence d'étude prospective avec tirage au sort, les grandes séries de CL [43] et de CC [6] font état d'une efficacité au moins partielle du lopéramide dans 70 à 75 % des cas, et de la cholestyramine dans 60 à 65 %. L'essai de cette dernière molécule, que l'on peut associer au lopéramide, est logique, compte tenu de la possible malabsorption iléale des sels biliaires, plus fréquente au cours des CC que des CL [49, 50]. Il n'y a pas de données dans la littérature sur l'effet du racécadotril, dont l'essai est aussi logique dans la CC, au cours de laquelle une composante sécrétoire de la diarrhée a pu être démontrée par technique de perfusion colique [51]. Au total, les différents traitements symptomatiques de la diarrhée méritent tous d'être essayés, seuls ou en association, en privilégiant pour les ralentisseurs une utilisation continue à doses fixes plutôt qu'une utilisation à la demande. Le traitement symptomatique suffit parfois à contrôler complètement et durablement certaines formes anatomo-cliniques mineures de CM.

Si le traitement symptomatique est insuffisant, et avant de passer à l'essai du budésonide dont l'efficacité potentielle a été démontrée par des essais contrôlés avec tirage au sort, l'essai intermédiaire d'un traitement empirique par la mésalazine et la sulfasalazine est d'un intérêt discutable. En effet, les taux de réponse clinique à ces deux molécules dans les expériences rétrospectives de la littérature sont constamment inférieurs à 50 % [6, 43].

En cas d'échec, essai du budésonide

Trois essais contrôlés versus placebo du budésonide administré pendant 6 à 8 semaines à la dose de 9 mg/jour au cours de la CC ont été publiés en 2002-2003 [40-42], et ont été synthétisés à 2 reprises dans une revue Cochrane [52, 53] (Figure 1). Dans deux études sur 3 [41, 42], la forme galénique de budésonide testée était celle commer-



- 1 *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003575
- 2 *Bonderup OK, Gut* 2003; 52:248
- 3 *Baert F, Gastroenterology* 2002; 122:20
- 4 *Miehke S, Gastroenterology* 2002; 123:978

Figure 1 : Réponse au budésionide à 6-8 semaines dans la colite collagène Méta-analyse ¹ de trois essais contrôlés ²⁻⁴ avec tirage au sort vs placebo

cialisée par la firme Astra, disponible en France. Dans la dernière étude [40], il s'agissait de la forme galénique de la firme Falk Pharma, non disponible en France. Le critère de jugement principal à la fin de l'essai était soit une rémission clinique [42] (moins de 4 selles non liquides par jour), soit une réduction de plus de moitié de la fréquence des selles [40], soit une réduction de plus de 50 % du poids ou de la fréquence des selles [41]. En regroupant les 3 études qui ont inclus au total une centaine de malades [53], les taux de réponse et de rémission étaient respectivement de 81 % et 77 % pour le budésionide, versus 17 % et 12 % seulement pour le placebo. L'*odds ratio* poolé de la réponse était ainsi de 12,3 [IC 95 % : 5,5-27,4] en faveur du budésionide (Figure 1). Lorsque la réponse histologique était évaluée, elle était de 54 % pour le budésionide, et de 4 % pour le placebo (Figure 1). On retient donc de ces chiffres la remarquable efficacité potentielle du budésionide dans la CC, qui doit être étendue (cf. argumentation supra et expérience personnelle) à la CL.

La rançon de cette efficacité est la chute clinique très fréquente des symptômes à la décroissance ou à l'arrêt du traitement par budésionide, estimée par

exemple à 67 % dans l'étude contrôlée de Baert *et al.* [40]. Accepter alors une dépendance au budésionide pour un temps indéterminé suppose que les malades tolèrent bien le produit et soient informés des effets possibles à long terme du traitement. Les effets cosmétiques du budésionide (à la dose de 9 mg/jour) sont environ deux fois moins fréquents qu'avec une corticothérapie systémique classique de 40 mg/jour [54]. La freination de l'axe hypo-hyso-surrénalien est aussi réduite par rapport à celle induite par une corticothérapie systémique. En l'absence de prédictibilité individuelle, les malades doivent être informés de ne jamais interrompre brutalement leur traitement par le budésionide au bout de plusieurs mois d'utilisation, et en cas de tentative de sevrage, doivent être informés des signes cliniques d'insuffisance surrénalienne aiguë ou doivent bénéficier d'un test au Synacthène®. Enfin, en cas d'utilisation très prolongée du budésionide, il est licite de vérifier par ostéodensitométrie l'absence d'impact négatif sur la charge minérale osseuse [55]. Les effets secondaires potentiels d'une utilisation prolongée du budésionide justifient de tenter une à deux fois par an un sevrage, en espérant en parallèle, l'ex-

tion du potentiel évolutif de la CM, plus rapidement probable en cas de CL qu'en cas de CC (cf. supra).

En cas de non-réponse ou de réponse insuffisante au budésionide, essai de la corticothérapie systémique

En cas de non-réponse au budésionide ou de réponse incomplète, le recours à une corticothérapie systémique classique est envisageable, avec des taux de réponse dans l'évaluation rétrospective de la littérature compris entre 80 et 90 % [6, 43]. Là encore, la corticodépendance est fréquente [6].

En cas d'échec des corticoïdes, utilisation éventuelle courte du sous-salicylate de bismuth, sinon mise sous azathioprine

Devant l'échec du traitement corticoïde, il est possible de tenter en France une prescription magistrale sur le court terme, pour tenter de « casser » l'évolution de la CM, de sous-salicylate de bismuth, à la dose de 786 mg/jour, 3 fois par jour. L'efficacité de ce traitement administré pendant 8 semaines, a été suggérée par un premier essai ouvert [56], puis un petit essai contrôlé jamais publié, faisant état de 100 % d'efficacité clinique du bismuth (4 malades), versus 0 % avec le placebo (5 malades) [53].

Dans les formes rebelles à tout traitement médical, discussion d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale

Dans les formes rebelles à tout traitement médical, ou associées à une intolérance ou des complications du traitement corticoïde (il s'agit là alors majoritairement de CC [57]), l'azathioprine peut être tentée. Dans l'expérience ouverte de la Mayo Clinic [57], une réponse clinique complète (pas de symptôme, pas de corticoïdes) a été obtenue 5 fois sur 9, et une réponse incomplète 3 fois sur 9. Il n'y a pas à ce jour de donnée publiée sur l'efficacité spécifique du méthotrexate.

Devant une diarrhée chronique invalidante liée à une CM réfractaire à tout

traitement médical, et après avoir éliminé les causes potentielles de diarrhée associée (cf. supra), une iléostomie de dérivation a été proposée par les auteurs scandinaves à une dizaine de malades [58, 59]. Les auteurs ont observé une régression des lésions histologiques de colite après dérivation, mais une rechute constante à la remise en circuit du côlon. Dans ces conditions, il paraît concevable de discuter la réalisation d'une proctocolectomie totale et d'une anastomose iléo-anale avec réservoir, l'expérience de la littérature étant limitée à ce jour à un cas avec résultat fonctionnel acceptable [60]. Encore faut-il vérifier de façon approfondie en pré-opératoire l'absence de cause associée de diarrhée, et en particulier d'atrophie villositaire iléale, qui peut être associée à une CM [61].

Conclusion

Le traitement d'une CM certaine repose dans un premier temps sur le retrait de tous les médicaments potentiellement en cause, et sur la prescription d'un traitement symptomatique comportant des ralentisseurs du transit et de la cholestyramine. En cas de persistance de la diarrhée, le budésonide amène en rémission plus de 8 malades sur 10, au prix d'une fréquente dépendance ultérieure. Cette dépendance peut être acceptée un certain temps, sous réserve de tenter périodiquement un sevrage, et en l'absence de complications de la corticothérapie. Le bismuth, l'azathioprine, et, en cas d'échec, la chirurgie, ne sont plus discutés dans ces conditions, que chez une minorité de malades.

RÉFÉRENCES

- Schneider S, Rampal A, Hebuterne X, Rampal P. [Microscopic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 431-41.
- Schneider SM, Rampal P. [Update on microscopic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : B48-54.
- Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 794-802.
- Mullhaupt B, Guller U, Anabitar M, Guller R, Fried M. Lymphocytic colitis: clinical presentation and long term course. *Gut* 1998 ; 43 : 629-33.
- Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 57-60.
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996 ; 39 : 846-51.
- Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, Cosnes J, Chatelet FP, Gendre JP, et al. Drug induced lymphocytic colitis. *Gut* 1994 ; 35 : 426-8.
- Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic («microscopic») colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989 ; 20 : 18-28.
- Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2908-13.
- Beaugerie L, Patey N, Brousse N. Ranitidine, diarrhoea, and lymphocytic colitis. *Gut* 1995 ; 37 : 708-11.
- Bouaniche M, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Doucet J, Bercoff E. [Lymphocytic colitis caused by Cyclo 3 Fort]. *Rev Med Interne* 1996 ; 17 : 776-8.
- Bouchet-Laneuw F, Deplaix P, Dumolard JM, Barthelemy C, Weber FX, Vedrines P, et al. [Chronic diarrhea following ingestion of Tardyferon associated with lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 83-4.
- Bouvet C, Bellaiche G, Slama R, Auberger E, Lachgar T, Nury B, et al. [Lymphocytic colitis and villous atrophy after treatment with ticlopidine]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 1117-8.
- Brigot C, Courillon-Mallet A, Roucayrol AM, Cattan D. [Lymphocytic colitis and ticlopidine]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 361-2.
- Chauveau E, Prignet JM, Carloz E, Duval JL, Gilles B. [Lymphocytic colitis likely attributable to use of vinburnine (Cervoxan)]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 362.
- Dharancy S, Dapvrl V, Dupont-Evrard F, Colombel JF. [Cyclo 3 Fort-induced lymphocytic colitis associated with ileal villous atrophy]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 134-5.
- Duncan HD, Talbot IC, Silk DB. Collagenous colitis and cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 9 : 819-20.
- Feurle GE, Bartz KO, Schmitt-Graff A. Lymphocytic colitis, induced by ticlopidine. *Z Gastroenterol* 1999 ; 37 : 1105-8.
- Fuste L, Arevalo D, Gomez M, Planas A, Dedeu J, Tortajada M, et al. [Lymphocytic colitis during treatment with ticlopidine]. *Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 23 : 363-4.
- Aviles P, Gisbert Moya C, Berbegal Serra J, Lopez Benito I. [Ticlopidine-induced lymphocytic colitis]. *Med Clin (Barc)* 1996 ; 106 : 317.
- Larzilliere I, Gargot D, Zleik T, Romain JP. [Microscopic colitis and Ticlid]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 795-6.
- Lopez Vivancos J, Casellas Jorda F, Martin Fuste S, Garcia Hernandez F, Carrasco Garcia MA. [Lymphocytic colitis induced by phlebotonic drugs]. *Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 20 : 475-6.
- Macaigine G, Boivin JF, Chayette C, Cheaib S, Deplus R. [Oxetorone-associated lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 537.
- Macaigine G, Boivin JF, Simon P, Chayette C, Cheaib S, Deplus R. [Lansoprazole-associated collagenous colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 1030.
- Mahajan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocytic colitis in a pediatric patient: a possible adverse reaction to carbamazepine. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 2126-7.
- Martinez Aviles P, Gisbert Moya C, Berbegal Serra J, Lopez Benito I. [Ticlopidine-induced lymphocytic colitis]. *Med Clin (Barc)* 1996 ; 106 : 317.
- Mennecier D, Saloum T, Roycourt AM, Nexon MH, Thiolet C, Farret O. [Chronic diarrhea and lymphocytic colitis associated with Daflon therapy]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 1101-2.
- Mennecier D, Thiolet C, Bredin C, Potier V, Lapprand M, Farret O. [Lymphocytic colitis after ingestion of Rustacea flavonoid extract]. *Presse Med* 2001 ; 30 : 1063.
- Ouyahya F, Codjovi P, Machet MC, Oliver JM, Dorval ED, Metman EH. [Diarrhea induced by Cyclo 3 fort and lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 65-6.

30. Piche T, Raimondi V, Schneider S, Hebuterne X, Rampal P. Acarbose and lymphocytic colitis. *Lancet* 2000 ; 356 : 1246.
31. Pierrugues R, Saingra B. [Lymphocytic colitis and Cyclo 3 fort: 4 new cases]. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 916-7.
32. Rassiat E, Michiels C, Piard F, Faivre J. [Lymphocytic colitis in a woman with Biermer's disease treated with Cirkan]. *Presse Med* 2001 ; 30 : 970.
33. Rassiat E, Michiels C, Sgro C, Yaziji N, Piard F, Faivre J. [Lymphocytic colitis due to Modopar]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 852-3.
34. 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.
35. Rosa I, Nahon S, Cohen C, Abd Alsamad I, Flejou JF, Hagege H, et al. [Ticlopidine-induced lymphocytic colitis]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999 ; 150 : 437-9.
36. Swine C, Cornette P, Van Pee D, Delos M, Melange M. [Ticlopidine, diarrhea and lymphocytic colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 475-6.
37. Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol* 2002 ; 34 : 164-6.
38. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie* 1985 ; 40 : 111-8.
39. Beaugerie L. [Assigning the cause of diarrhea and enterocolitis to drugs. Current approach and outlook for improvement]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 773-7.
40. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 20-5.
41. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Falingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003 ; 52 : 248-51.
42. Miehke S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 978-84.
43. Pardi DS, Ramnath VR, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Sandborn WJ. Lymphocytic colitis: clinical features, treatment, and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2829-33.
44. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 318-26.
45. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992 ; 33 : 65-70.
46. Watson AJ. ABC of colorectal diseases. Diarrhoea. *Bmj* 1992 ; 304 : 1302-4.
47. Beaugerie L, Penna C. [Ulcerative colitis: ileorectal or ileoanal anastomosis?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : B39-46.
48. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995 ; 222 : 120-7.
49. 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.
50. Ung KA, Kilander A, Willen R, Abrahamsson H. Role of bile acids in lymphocytic colitis. *Hepatogastroenterology* 2002 ; 49 : 432-7.
51. Rask-Madsen J, Grove O, Hansen MG, Bukhave K, Scient C, Henrik-Nielsen R. Colonic transport of water and electrolytes in a patient with secretory diarrhea due to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1983 ; 28 : 1141-6.
52. Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 : CD003575.
53. Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 : CD003575.
54. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 842-5.
55. Cino M, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 915-21.
56. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 29-36.
57. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Sandborn WJ. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1483-4.
58. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 449-55.
59. Jarnerot G, Bohr J, Tysk C, Eriksson S. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut* 1996 ; 38 : 154-5.
60. Williams RA, Gelfand DV. Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2147.
61. Marteau P, Lavergne-Slove A, Lemann M, Bouhnik Y, Bertheau P, Becheur H, et al. Primary ileal villous atrophy is often associated with microscopic colitis. *Gut* 1997 ; 41 : 561-4.

Colites microscopiques Définitions

- Diarrhée en générale (> 85 %) chronique
- Aspect normal de la muqueuse colique en endoscopie (rarement érythème, exceptionnellement ulcérations)
- Inflammation microscopique particulière

Colites microscopiques Histologie

	Colite collagène	Colite lymphocytaire
Altérations épithéliales	++	++
LIE (N < 5%)	20%	30-40%
Infiltrat cellulaire du chorion (LP, PN, PE)	++	++
Bande collagène sous épithéliale (N < 7-10 µ)	> 10 µ	N ou 7-10 µ

Epidémiologie des colites microscopiques

- Colites collagènes

Suède ¹	1,8	/100 000 ha/an
Espagne ²	3,4	/100 000 ha/an
- Colites lymphocytaires

Espagne ²	3,4	/100 000 ha/an
----------------------	-----	----------------
- Maladie de Crohn - RCH

Registres français 1994		
RCH	2,4 à 3,4	/100 000 ha/an
MC	2,8 à 6,6	/100 000 ha/an

¹ Bohr J, Gut 1995; 37: 394-7

² Fernandez-Banares F, Am J Gastroenterol 1999; 94: 418-23

Colites microscopiques - Tableau clinique

- Diarrhée
 - Début aigu: 40% ¹
 - Selles

aqueuses	3 - 15 /24h
réparties	nocturnes 30% ¹
impérieuses	incontinence 60% ²
- Signes associés : ceux des maladies associées
- Etat général
 - Conservé mais perte de poids possible (40%) ^{1,2}

¹ Bohr J, Gut 1996; 39: 846-51 (CC)

² Mulhaupt B, Gut 1998; 43: 629-33 (CL)

Colites microscopiques Evolution

- Modalités évolutives
 - Maladie aiguë (médicamenteuse, post-infectieuse)
 - Maladie chronique
 - Intermittente
 - Chronique active (surtout CC)
 - Corticodépendance
 - Formes réfractaires au traitement médical
- Pronostic
 - Extinction spontanée à 3 ans:

Colite lymphocytaire ¹	90%
Colite collagène ²	60%

¹ Mullhaupt B, Gut 1998; 43: 629-33
² Goff JS, Am J Gastroenterol 1997; 92: 57-60

Colites microscopiques Traitement symptomatique

Taux de réponse (CL¹, CC²)

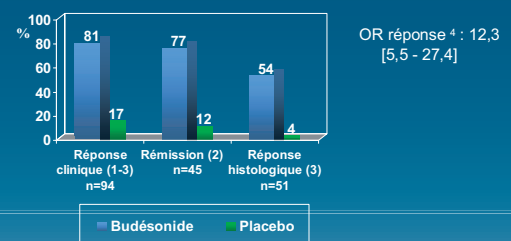
- Ralentisseurs
lopéramide
oxyde de lopéramide 71 - 73 %
- Anti-sécrétoires
racécadotril ?
- Cholestyramine 59 - 65 %

¹ Pardi DS, Am J Gastroenterol 2002;97:2829
² Bohr J, Gut 1996;39:846

Colites microscopiques Objectif thérapeutique

- Clinique
 - Au maximum 4 selles par jour (non liquides)
 - exclusivement diurnes
 - non impérieuses (15 minutes)
 - Retour au poids antérieur
- (Biologique)
 - Poids fécal < 500 g/24h

Colite collagène Réponse au budésonide à 6-8 semaines Trois essais contrôlés avec tirage au sort vs. placebo



¹ Bonderup OK, Gut 2003;52:248
² Baert F, Gastroenterology 2002;122:20
³ Mishke S, Gastroenterology 2002;123:978
⁴ Cochrane Database Syst Rev 2003; CD003575

Colites microscopiques Premières étapes du traitement

- Conforter le diagnostic histologique
- Interrompre ou substituer le ou les médicaments potentiellement responsables de la CM
- Piège : le plus souvent, intervalle de plusieurs semaines (2 - 8) entre le début du traitement et celui de la diarrhée

Colite collagène Evolution au-delà de 8 semaines¹

- 2/3 rechute dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement (n = 19)
- Faut-il accepter la budésonido-dépendance et comment la gérer ?

¹ Baert F, Gastroenterology 2002;122:20

Colites microscopiques médicamenteuses Imputabilité ^{1,2}

Quasi certaine	Acarbose Cyclo3 Fort® - Cirkan® Lansoprazole Sertraline Ticlopidine Ranitidine
Possible	Carbamazépine Daflo® Modopar® Tardyféron® Vinburnine
Douteuse	AINS

¹ Bégaud B, Thérapie 1985;40:111-8
² Beaugerie L, GGB 1998;22:773

Colites microscopiques et dépendance au budésonide Éléments à prendre en compte

- Perspectives d'extinction de l'évolutivité de la CM (CL +++ , CM +)
- Signes de cortico-impregnation moins probables qu'avec une corticothérapie systémique classique (exemple¹ : faciès lunaire 17 % vs. 35 %)
- Mesurer la densité osseuse au bout de quelques mois
- Anticiper les problèmes surrénaliens

¹ Rutgeerts P, N Engl J Med 1994;331:842

