

Les colites microscopiques

des diarrhées fréquentes, méconnues et faciles à traiter

Mickaël Bouin et Catherine Vincent

Que feriez-vous pour votre patiente de 55 ans qui vous consulte une troisième fois pour des selles liquides quotidiennes sans douleur abdominale et qui se sent bien par ailleurs ?

Rien du tout Traiter le syndrome du côlon irritable Lire cet article

LES COLITES MICROSCOPIQUES sont une cause fréquente de diarrhée chronique chez l'adulte. Elles ont été décrites en 1976, mais sont encore sous-diagnostiquées. Il s'agit, en général, d'une diarrhée chronique d'allure fonctionnelle sans retentissement sur l'état général. Les colites microscopiques sont des affections bénignes qui peuvent évoluer spontanément vers la rémission ou, le plus souvent, évoluer avec des phases de répit et de rechute. L'examen physique est strictement normal et les tests de laboratoire ne révèlent aucune anomalie. Les examens complémentaires du côlon, comme le lavement baryté ou la tomодensitométrie, sont normaux ainsi que la coloscopie. Le diagnostic sera fait

en pathologie grâce aux biopsies étagées de la muqueuse colique faites pendant la coloscopie. La prise en charge thérapeutique peut facilement être faite par l'omnipraticien dans la majorité des cas.

Présentation du patient au cabinet du généraliste

Le patient atteint de colite microscopique est le plus souvent une femme de 50 à 70 ans, mais l'homme et la femme peuvent être touchés à n'importe quel âge. La patiente se présente pour une diarrhée chronique évoluant depuis plusieurs mois, voire plusieurs années. Le patient n'utilise souvent aucun traitement ou prend occasionnellement, par exemple au cours des voyages, de l'Imodium®. Cette diarrhée est essentiellement diurne, sans rectorragie ni méléna. L'examen physique est normal, sans déshydratation, ni dénutrition. Les examens sanguins de laboratoire sont normaux sans troubles électrolytiques (pas d'hypokaliémie). L'hémogramme est également

Le Dr Mickaël Bouin, gastro-entérologue, exerce au Service de gastro-entérologie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM, ainsi qu'au Centre de recherche du CHUM de l'Université de Montréal. La Dr^e Catherine Vincent, hépatologue, exerce à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM.

Différence dans la présentation de différentes causes de diarrhée

	CM	SCI	MII	Cancer du côlon
Apparition des symptômes	Ancienne	Ancienne	Récente	Récente
Signes d'organicité (perte de poids, rectorragie, atteinte de l'état général)	Non	Non	Oui	Oui
Douleur abdominale associée	Non	Oui	Oui	Variable
Inflammation biologique	Non	Non	Oui	Non
Coloscopie diagnostique nécessaire	Oui	Non	Oui	Oui

Légende : CM : colite microscopique ; SCI : syndrome du côlon irritable ; MII : maladie inflammatoire de l'intestin.

Encadré

Diagnostic, classification et épidémiologie

Les colites microscopiques rassemblent deux entités principales : la colite collagène et la colite lymphocytaire. Elles se distinguent par des modifications histologiques spécifiques comprenant, pour la colite lymphocytaire, une augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 20 % des cellules et, pour la colite collagène, un épaississement de la bande collagène sous-épithéliale supérieure à 10 μm^1 . Il est primordial de retrouver ces anomalies à plusieurs endroits du côlon, car il s'agit d'une maladie pancolique sans modifications macroscopiques de la muqueuse¹. Cette définition montre bien la nécessité pour les gastro-entérologues de réaliser des biopsies multiples et étagées de tout le côlon lorsque la muqueuse ne comporte pas d'anomalies dans le cadre d'un bilan de diarrhée chronique. Des études ont montré que pour 100 biopsies sans anomalies macroscopiques normales effectuées pour un bilan de diarrhée chronique, on signale de 10 à 20 colites microscopiques^{1,2}.

L'incidence de la colite collagène est de 1,8 à 5,2 cas pour 100 000 habitants/année et celle de la colite lymphocytaire de 3,7 à 4,4 cas pour 100 000 habitants/année. Il est intéressant de noter que ces chiffres sont comparables à ceux que l'on observe pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. La prévalence de la colite collagène est de 10 à 16 cas pour 100 000 habitants et celle de la colite lymphocytaire, de 14 cas pour 100 000 habitants¹⁻³. Les causes de ces colites microscopiques sont inconnues, mais des anomalies auto-immunes sont évoquées, notamment en raison de la prédominance féminine et de l'association fréquente (50 % des cas) à des maladies auto-immunes. Une des hypothèses est qu'il existe un terrain prédisposant et un facteur environnemental permettant la mise en contact d'un antigène luminal (infectieux, alimentaire, médicamenteux, etc.) avec des cellules de l'immunité colique entraînant une réaction inflammatoire responsable de la diarrhée¹⁻³.

normal, sans signe d'inflammation (vitesse de sédimentation et protéine C réactive normales). Par le passé, cette diarrhée a pu évoluer avec des phases de rémission et de rechute sans facteur favorisant précis. Il n'est pas rare de trouver des patients qui ont appris à vivre avec cette affection. Cependant, ce trouble du transit coïncide souvent avec une période de la vie où le dépistage du cancer colorectal est préconisé, ce qui sensibilise à la fois le patient et le médecin à l'exploration du côlon. À ce stade, les autres causes de diarrhée chronique doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin et le syndrome du côlon irritable (*tableau I*). Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, les symptômes sont récents et

plusieurs mois et provoquant plus de trois selles liquides par jour, sans douleur abdominale, sans déshydratation ni amaigrissement et lorsque les tests sanguins de laboratoire sont normaux. À ce stade, il devra adresser le patient à un gastro-entérologue pour une coloscopie totale et la réalisation de biopsies étagées puisque c'est en pathologie que le diagnostic de colite microscopique sera confirmé. Par ailleurs, en attendant le rendez-vous en coloscopie, l'omnipraticien pourra vérifier si le patient prend des médicaments susceptibles de causer des colites microscopiques (*tableau II*) et effectuer un dosage des anticorps antitransglutaminases à la recherche d'une maladie coeliaque associée. À la fin de cette première étape, un traitement de première intention peut être

sont accompagnés de douleurs abdominales (crampes) et d'un syndrome inflammatoire biologique. Par ailleurs, on trouve bien souvent soit du sang dans les selles, quand la maladie touche le gros intestin, soit un retentissement sur l'état nutritionnel (clinique ou biologique) quand la maladie touche le grêle. Dans le syndrome du côlon irritable, la diarrhée s'accompagne de douleurs, le plus souvent crampiformes, parfois associées à une alternance diarrhée/constipation. Les symptômes sont souvent anciens et sans retentissement sur l'état général. La maladie coeliaque fait aussi partie du diagnostic différentiel, mais également des maladies associées qu'il faudra toujours rechercher. Le diagnostic se fait soit par le dosage sanguin des anticorps antitransglutaminases, soit par une biopsie de l'intestin grêle, ce qui nécessite une gastroscopie.

Au total, l'omnipraticien devra envisager un diagnostic de colite microscopique en présence d'une diarrhée chronique évoluant depuis souvent

Dans le syndrome du côlon irritable, la diarrhée s'accompagne de douleurs, le plus souvent crampiformes, parfois associées à une alternance diarrhée/constipation.

Repère

entrepris, avant même la coloscopie si le doute clinique est suffisant.

Histoire naturelle de la maladie

L'histoire naturelle de la maladie peut être très variable d'un sujet à l'autre, mais en général elle est faite de rémissions spontanées et de rechutes. Il s'agit d'une maladie bénigne dans tous les cas, sans aucune évolution vers des maladies inflammatoires comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Dans une étude de suivi de 117 colites collagènes pendant sept ans, aucun cas de cancer colorectal secondaire n'a été décelé. Dans ce travail, la mortalité globale chez les patients atteints était similaire à celle de la population générale⁴. Aucune étude à plus long terme n'est malheureusement disponible. L'étude de suivi de Fernandez et coll. révèle que chez 81 malades atteints de colites microscopiques il y a, après trois ans, une rémission spontanée et une résolution des symptômes sous ralentisseur du transit dans 20 % et 15 % des cas respectivement tandis qu'un traitement de 2^e intention est nécessaire chez 65 % des patients². Trente pour cent des colites collagènes et 4,5 % des colites lymphocytaires ont nécessité une corticothérapie (prednisone ou budésonide). Après traitement et rémission clinique, on observe, dans de 25 % à 30 % des cas, des rechutes après trois ans. Au total, même si l'évolution est bénigne et capricieuse, une réponse clinique prolongée est observée chez plus des deux tiers des patients².

Prise en charge d'une colite microscopique (figure 1)

Une fois le diagnostic obtenu par le pathologiste, il faudra, avant de commencer le traitement, s'assurer qu'il n'y a pas une cause médicamenteuse ni une maladie coéliqua associée. En effet, certains antigènes médicamenteux sont responsables de colites microscopiques. Il faut faire une recherche très précise, car le retrait du médicament peut entraîner une régression complète des symptômes en quelques

Tableau II

Médicaments en cause dans la survenue des colites microscopiques

Cause médicamenteuse	Médicament
Très vraisemblable	⊗ Acarbose (Prandase [®])
	⊗ Ranitidine (Zantac [®])
	⊗ Ticlopidine (Ticlid [®])
Vraisemblable	⊗ Carbamazépine (Tegretol [®])
	⊗ Flutamide (Euflex [®])
	⊗ Lansoprazole (Prevacid [®])
	⊗ Lévodopa (Prolopa [®])
	⊗ Vinburnine (Cervoxan [®]): non vendu au Canada
Plausible	Anti-inflammatoires non stéroïdiens

jours. Il s'agit d'un mécanisme immuno-allergique avec phénomène d'apoptose⁵. Le *tableau II* indique les médicaments pouvant être responsables de colites microscopiques. Par ailleurs, de 8 % à 40 % des patients porteurs d'une colite microscopique sont atteints de la maladie coéliqua⁶. Inversement, les patients souffrant de la maladie coéliqua présentent une colite lymphocytaire dans de 20 % à 35 % des cas¹. Cette association est donc à rechercher systématiquement même si l'éviction du gluten de l'alimentation ne se traduit pas toujours par une rémission de la colite microscopique.

Traitements validés

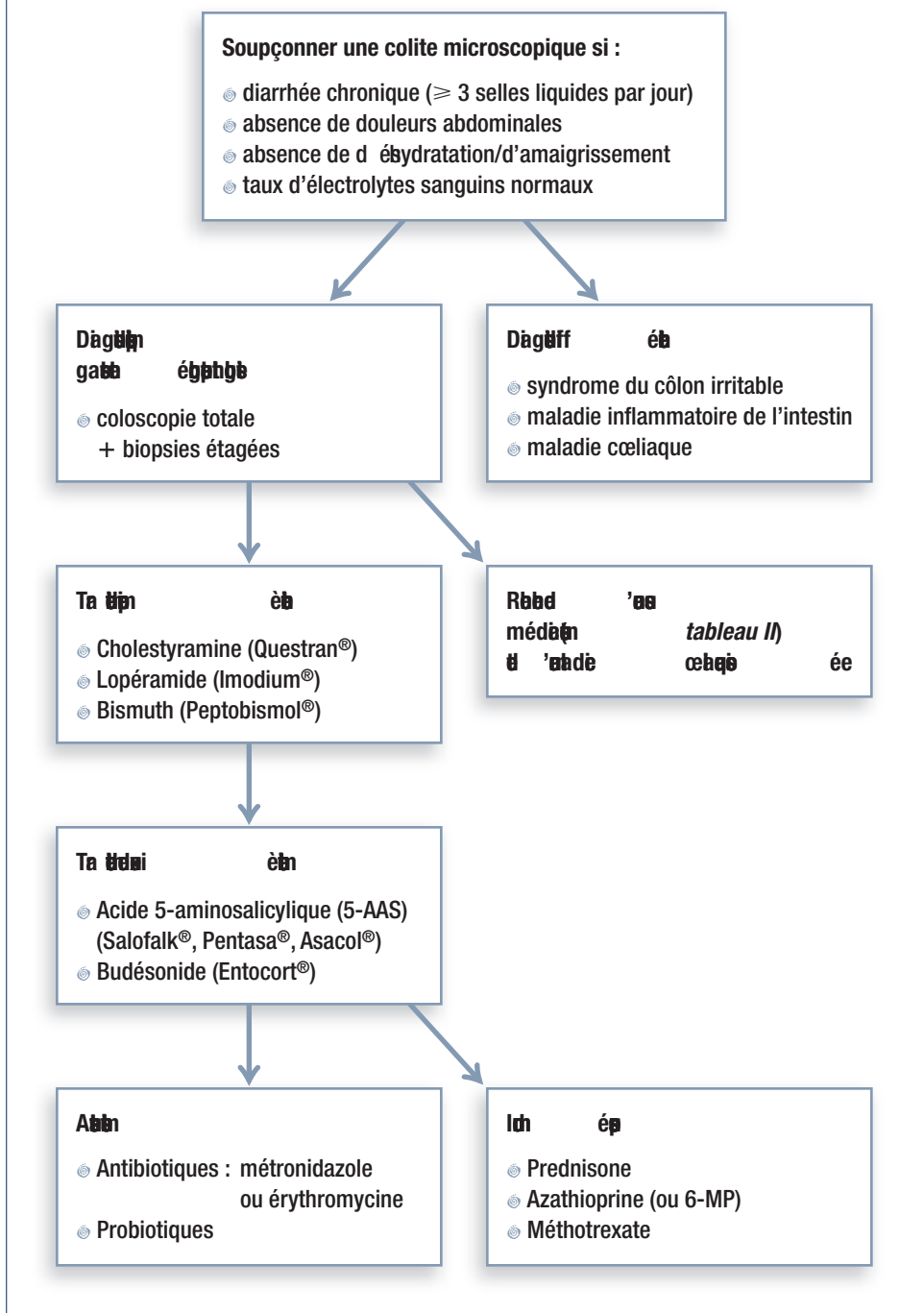
De nombreux traitements ont été proposés sur des petites séries ou des cas signalés. Il n'existe dans la littérature que cinq études à répartition aléatoire depuis 1970 concernant le traitement de la colite collagène. Trois de ces études ont révélé l'efficacité du budésonide^{3,8}, une a montré l'efficacité de la prednisone¹² et une autre, celle du salicylate de bismuth (Pepto-Bismol[®])^{7,11}.

L'omnipraticien devra envisager un diagnostic de colite microscopique en présence d'une diarrhée chronique évoluant depuis souvent plusieurs mois et provoquant plus de trois selles liquides par jour, sans douleur abdominale, sans déshydratation ni amaigrissement et lorsque les tests sanguins de laboratoire sont normaux.

Repère

Figure

Étapes dans la prise en charge des colites microscopiques



Lopéramide

L'efficacité du ralentissement du transit provoqué, par exemple, par le lopéramide (Imodium®), est signalée dans plusieurs observations cliniques et études de cohorte⁹. Ce traitement est, dans la plupart des cas,

avait déjà été évaluée dans des études ouvertes précédentes^{7,11}. La posologie préconisée est de neuf comprimés à raison de 262 mg par jour pendant huit semaines, et l'action du bismuth est probablement autant antidiarrhéique qu'anti-inflammatoire.

efficace et utilisé en première intention par la plupart des gastro-entérologues dans le monde et probablement également par la majorité des patients en automédication en présence d'une diarrhée chronique. Il n'existe aucune contre-indication à utiliser ce médicament pour traiter les colites microscopiques. La dose est de 2 à 8 comprimés par jour dans la plupart des études.

Cholestyramine

Le deuxième traitement, toujours de première ligne, est la cholestyramine (Questran® : de 6 g à 16 g par jour). Ce médicament a un effet chélateur sur les sels biliaires. Son efficacité symptomatique a été prouvée chez 27 patients souffrant d'une colite collagène¹⁰ avec une dose médiane de 10 g par jour. Une réponse complète ou marquée a été obtenue chez 21 des 27 patients.

Bismuth (Pepto-Bismol®)

En 1998, l'étude de Finn a révélé l'efficacité du bismuth. Elle ne comportait malheureusement que neuf patients, et les résultats ont été publiés uniquement sous forme de résumé. Il est à noter que ce traitement présente une grande innocuité et une bonne tolérabilité et que son efficacité

Dérivés salicylés

L'efficacité des dérivés salicylés, comme les 5-ASA (Salofalk®, Asacol®, Pentasa®), ont un faible niveau de preuves, mais plusieurs études de cohorte ainsi que des études ouvertes en ont montré l'efficacité. Leur avantage principal est leur faible toxicité⁹.

Budésonide (Entocort®)

Le budésonide est un corticoïde de synthèse qui présente une action topique intestinale et dont les effets indésirables généraux sont plus faibles que ceux des corticoïdes usuels. Plusieurs études ont prouvé l'efficacité du budésonide, à la dose de 9 mg par jour pendant de six à huit semaines, suivi d'un arrêt progressif ou brutal, dans le traitement des colites collagènes avec une réponse clinique (et histologique) de 80 % contre 17 % pour le placebo⁸. Son efficacité dans le maintien en rémission des colites collagènes ou en cas de rechute n'est pas connue. De même, son efficacité dans le traitement de la colite lymphocytaire n'a fait l'objet d'aucune étude à répartition aléatoire.

Traitement des colites microscopiques réfractaires

La prednisonne a été utilisée dans une seule étude à répartition aléatoire. L'étude ne portait que sur 12 patients et a permis de dégager une tendance concernant la supériorité du corticoïde par rapport au placebo¹². La dose était de 1 mg/kg par jour pendant huit semaines avant décroissance progressive. Par ailleurs, d'autres études ouvertes ou certains articles sur des cas cliniques sont très en faveur de ce traitement qui, en raison de ses effets secondaires, ne peut pas être utilisé en première intention¹². Dans le cas des colites microscopiques réfractaires ou corticodépendantes, les immunodépresseurs ont été essayés. Le traitement par l'azathioprine¹³ ou la 6-mercaptopurine (6-MP)¹⁴ ont permis d'obtenir une réponse complète ou partielle et l'arrêt des corticostéroïdes chez huit des neuf malades dans une série de la clinique Mayo. Un autre essai ouvert signale l'efficacité clinique en trois semaines du méthotrexate à la posologie de 7,5 mg par semaine chez neuf des onze malades atteints d'une colite collagène¹⁵. D'autres traitements plus radicaux avec iléostomie ont permis d'obtenir une guérison clinique et histologique des segments exclus. La colectomie a même été pratiquée dans des cas exceptionnels^{1,3}.

Autres traitements

Certains auteurs ont essayé un traitement antibiotique, que ce soit le métronidazole (de 500 mg à 1000 mg par jour) ou l'érythromycine, dans l'hypothèse où un antigène bactérien serait responsable de la maladie. Ces traitements ont l'avantage d'être fondés sur une hypothèse physiopathologique raisonnable¹ et d'avoir peu d'effets secondaires, mais les études sont ouvertes et le petit nombre de sujets ne permet pas d'en venir à une conclusion avec certitude⁹. Enfin, l'utilisation de probiotiques a également été étudiée chez 14 patients porteurs de la souche Nissle 1917 d'*Escherichia coli* et a permis d'obtenir une réduction significative de la fréquence des selles chez neuf des quatorze patients¹⁶.

LA COLITE MICROSCOPIQUE est une maladie généralement bénigne dont le diagnostic positif nécessite une coloscopie avec biopsies. Sa prévalence est comparable à celle de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn. Il est souhaitable de rechercher une maladie coeliaque associée qui est présente chez de 10 % à 40 % des patients. Il est essentiel d'éliminer une cause médicamenteuse. Les différents traitements proposés permettent une amélioration clinique chez presque tous les patients. La molécule de référence, en raison des essais à répartition aléatoire existants, est le budésonide. Toutefois, dans la pratique clinique, les traitements de première intention sont le lopéramide, la cholestyramine et le bismuth. Ensuite, la stratégie thérapeutique est bien codifiée et répond surtout à un ordre dépendant des effets indésirables des médicaments. 📖

Date de réception : 28 juillet 2005

Date d'acceptation : 22 septembre 2005

Bibliographie

1. Pardi DS. Microscopic colitis: an update. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (6) : 860-70.
2. Fernandez-Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M, Viver JM. Collagenous and lymphocytic colitis, evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 : 340-7.
3. Loftus EV. Microscopic colitis: epidemiology and treatment. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 : S31-S36.
4. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Gruber SB, Bayless TM,

- Giardiello FM. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5 (1): 40-3.
5. Beaugerie L, Berrebi D, Dikov D, Potet F. Epithelial apoptosis as a very early marker of drug-induced colitis: the example of ranitidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 918-9.
 6. Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 919-21.
 7. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114 (1): 29-36.
 8. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut* 2003; 52 (2): 248-51.
 9. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Lymphocytic and collagenous colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000; 3: 243-8.
 10. 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.
 11. Fine KD, Lee EL. An open label trial of bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis (abstract). *Gastroenterology* 1997; 112: A362.
 12. Munck LK, Kjeldsen J, Philipsen E, Fischer Hansen B. Incomplete remission with short-term prednisolone treatment in collagenous colitis: a randomized study. *Scan J Gastroenterol* 2003; 38 (6): 606-10.
 13. Ben Soussan E, Savoye G, Lemoine F, Ducastelle P, Colin R. Azathioprine as a treatment of refractory lymphocytic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 457-8.
 14. Pardi DS, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; 120: 1483-4.
 15. Hillman LC, Ashton C, Chiragakis L, Kaye G, Clarke AC. Collagenous colitis remission with methotrexate (abstract). *Gastroenterology* 2001; 120: A278.
 16. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, Baestlein E, Wilhelms G, Schulze J et coll. 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.