

Les colites microscopiques

Microscopic colitis

G. Fomegne¹ et P. Gruselle²

¹Service de Néphrologie, Hôpital Erasme, U.L.B., ²Service de Gastro-entérologie, C.H.U. André Vésale, Montigny-le-Tilleul

RESUME

Une femme de 38 ans est hospitalisée dans le Service de Gastro-entérologie pour des épisodes invalidants de diarrhée aqueuse, non sanglante et réfractaire aux anti-diarrhéiques avec amaigrissement sévère. Le bilan étiologique complet avec biopsies coliques posera in fine le diagnostic de colite microscopique, de type lymphocytaire.

La colite microscopique est un syndrome anatomo-clinique caractérisé par la présence d'anomalies histologiques sur les biopsies coliques, chez des malades qui présentent une diarrhée aqueuse chronique, sans anomalie endoscopique du côlon. Deux entités cliniques sont actuellement mieux définies : la colite collagène au cours de laquelle la bande collagène sous-épithéliale est épaissie (> 10 µm) ; la colite lymphocytaire définie par une augmentation de la lymphocytose supérieure à 20 % au niveau de l'épithélium de surface de la muqueuse colorectale. Des lésions inflammatoires du chorion et des altérations de l'épithélium de surface sont associées dans les deux types de colite.

Leur étiologie reste inconnue. Il s'agirait de lésions inflammatoires de mécanisme auto-immun, activées par des agents exogènes variés, bactériens ou médicaments (AINS pour la colite collagène et toniques veineux pour certains cas de colite lymphocytaire). Les similitudes cliniques (prédominance féminine, la fréquence d'autres maladies auto-immunes) et morphologiques font émettre l'hypothèse que ces deux entités pourraient représenter des stades différents d'une même maladie, la colite lymphocytaire étant le stade précoce.

De nombreux traitements ont été proposés notamment les dérivés 5-aminosalicylés mais aujourd'hui sont surtout utilisés les corticoïdes de synthèse, essentiellement le budésônide.

D'autres entités sont actuellement décrites : l'entérocolite péricryptique chronique à éosinophiles et la lymphocytose épithéliale colique.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 43-7

ABSTRACT

A 38-year old woman is admitted in the gastroenterology unit for a disabling episode of watery diarrhoea, not bloody and refractory to anti-diarrheic drugs. Different diagnostic exams remain negatives, with the exception of colic biopsies who disclose a lymphocytic colitis, one of the forms of the microscopic colitis entity.

Microscopic colitis is an anatomo-clinic syndrome characterized by the presence of histological abnormalities on colic biopsies amongst patients suffering from chronic watery diarrhoea without endoscopic anomalies. Two clinical entities are today well known : collagenous colitis is characterized by a thickening of the sub-epithelial collagen band of the colon ; lymphocytic colitis is defined as an increased level of lymphocytic cells, more than 20 %, in the epithelial surface of colorectal mucosa.

Inflammatory lesions of the chorion and alterations of the epithelial surface are seen in the two types of colitis.

Their etiology remains unknown. It could be due to inflammatory lesions from autoimmune origin, activated by various exogenous agents such as bacteria and drugs. Clinical (feminine prevalence, frequent association with autoimmune diseases) and morphological similarities lead to argue and to hypothesis that both entities could represent different stages of the same disease, the lymphocytic colitis being the early stage.

Various treatments have been proposed, for instance 5-aminosalicylates, but today mainly synthetic corticoids are used, especially budesonide.

Others entities are recently been described : the chronic pericrypt eosinophilic enterocolitis and the colonic epithelial lymphocytosis (" epidemic ").

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 43-7

Key words : microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, budesonide

INTRODUCTION

Une diarrhée chronique peut être définie comme étant l'émission de selles liquides et fréquentes, de durée supérieure à 3 à 4 semaines. Sa mise au point peut être longue et difficile, les causes pouvant en être multiples : maladie inflammatoire, tumeur, intolérance au gluten, endocrinopathies, affections digestives, médicaments, etc. Les colites collagènes décrites par Lindström en 1976¹ et lymphocytaires largement décrites par Bogomoletz en 1994², sont deux formes de colites microscopiques les mieux actuellement étudiées. Nous rapportons l'observation d'un cas de diarrhée chronique invalidante dont le diagnostic étiologique n'a pu être posé que grâce aux résultats histologiques des biopsies coliques.

PRESENTATION CLINIQUE

Une femme de 38 ans est hospitalisée en gastro-entérologie, pour diarrhée abondante (> 20 x/j), non sanglante, liquide (aqueuse), sans horaire particulier, réfractaire au traitement. Cette symptomatologie qui dure depuis plusieurs semaines s'accompagne d'un amaigrissement de près de 14 kg favorisé par un état dépressif, un dégoût alimentaire et une cancérophobie. Dans les antécédents, on note seulement une appendicectomie. L'examen clinique est sans particularité mis à part une discrète sensibilité épigastrique et péri-ombilicale. Les examens sanguins donnent une légère hyperleucocytose neutrophile. Il n'y a pas de signe biologique de carence et la recherche des anticorps anti-gladiatine et anti-endomysium est négative. L'examen coprologique, la recherche de stéatorrhée et l'examen microscopique des urines sont également négatifs. Le bilan radiologique comprenant l'abdomen sans préparation, le thorax, le transit grêle, l'échographie et la tomodynamométrie abdominale n'est pas plus contributif. La gastroscopie objective une œsophagite de reflux grade I sur ébauche d'hernie hiatale par glissement et un petit polype fundique bénin. Il n'y a pas d'atrophie villositaire duodénale aux biopsies. La colonoscopie totale avec iléoscopie est macroscopiquement normale mais les résultats histologiques des multiples biopsies coliques révèlent une augmentation marquée du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux évalués à environ 40 %, avec absence de bande collagène sous le revêtement épithélial de surface. De plus, on note un infiltrat inflammatoire dense de la *lamina propria* (Figure 1). Ce résultat pose de ce fait le diagnostic de colite lymphocytaire.

Les premiers jours d'hospitalisation seront marqués par la persistance d'épisodes diarrhéiques et de l'asthénie malgré les anti-diarrhéiques et le traitement médical, y compris l'alimentation parentérale. Une fois le diagnostic posé, un traitement par corticoïdes de synthèse est instauré soit le budésônide, 3 gélules de 3 mg chaque matin en une prise. Après 7 à 10 jours de traitement, on observe une amélioration majeure de l'état général avec diminution rapide des diarrhées. A la colonoscopie de contrôle, les biopsies révèlent une régression de près de 20 % du nombre de lymphocytes

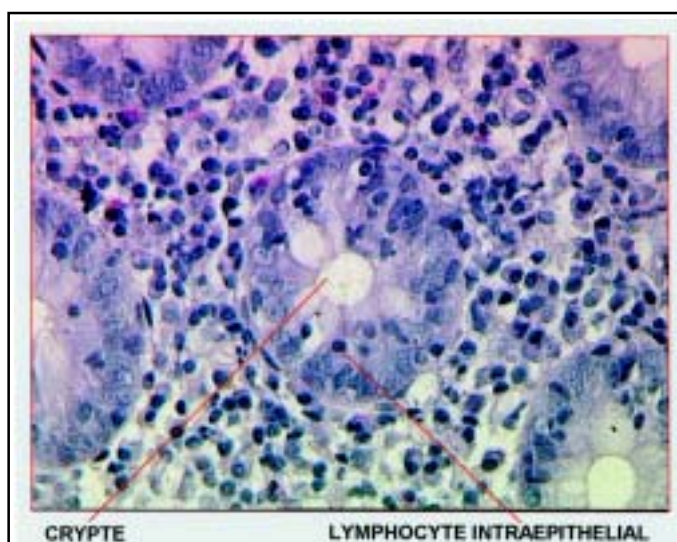


Figure 1 : Première biopsie de la muqueuse colique :

- infiltrat inflammatoire dense au niveau de la *lamina propria* ;
- hypomucosécrétion de l'épithélium des tubes cryptiques ;
- excès du taux de lymphocytes intra-épithéliaux.



Figure 2 : Biopsie de contrôle :

- régression de l'infiltrat inflammatoire au niveau de la *lamina propria* ;
- normomucosécrétion de l'épithélium des tubes cryptiques ;
- réduction du taux de lymphocytes intra-épithéliaux.

intra-épithéliaux et une diminution de l'infiltrat inflammatoire (Figure 2).

La patiente sortira du service quelques jours plus tard dans un excellent état clinique et avec une forte régression des symptomatologies. Une réévaluation clinique de la patiente en ambulatoire a été prévue après 6 semaines de traitement sous budésônide 9 mg/j.

DISCUSSION

Le terme de colite microscopique désigne en fait un syndrome anatomo-clinique caractérisé par la présence d'anomalies histologiques sur les biopsies coli-

ques, chez des malades qui présentent une diarrhée aqueuse chronique, sans anomalie endoscopique^{1,2}. Deux entités cliniques sont actuellement mieux définies :

- la **colite collagène**, caractérisée par un épaississement de la bande collagène sous-épithéliale (> 10 mm)^{1,3}.
- la **colite lymphocytaire**, définie par une augmentation de la lymphocytose supérieure à 20 % au niveau de l'épithélium de surface de la muqueuse colorectale (Figure 1). Le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux doit être supérieur à 20 pour 100 cellules épithéliales, la normale étant inférieure à 5^{2-4,6}.

Des lésions inflammatoires du chorion et des altérations de l'épithélium de surface sont associées dans les deux types de colite.

Cette pathologie rare voit son incidence augmenter depuis la pratique de biopsies colorectales étagées dans le bilan des diarrhées chroniques. Plus de 600 cas de colite collagène et près de 50 à 100 cas de colite lymphocytaire ont été publiés. On détecte près de 0,3 à 5 % de colite collagène chez les patients présentant des diarrhées chroniques avec muqueuse colique macroscopiquement normale à la colonoscopie⁵. L'âge moyen est respectivement de 64 ans et 51 ans pour la colite collagène et la colite lymphocytaire. On note une forte prédominance féminine, qui est respectivement de 9F/1H et 4F/1H pour la colite collagène et la colite lymphocytaire.

La **clinique** est caractérisée par une diarrhée hydrique non hémorragique, jusqu'à 30 x/j et selles nocturnes chez 25 % des patients. Elle évolue par poussées et rémissions, l'état général est bien conservé. Outre les douleurs abdominales, le météorisme et l'amaigrissement modéré observés dans la moitié des cas, on note une fréquence élevée des maladies associées, notamment les maladies extra-digestives (pathologies rhumatologiques et/ou auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde séropositive ou séro-négative, le syndrome de Sjögren, la thyroïdite, etc.) et digestives (maladie cœliaque, gastrite auto-immune)^{5,7}. Ainsi, l'association à la maladie cœliaque a été suggérée par un phénotype HLA similaire⁸ et par une forte prévalence des colites microscopiques au cours de la maladie cœliaque (5 %) ou de la sprue réfractaire

(67 %)^{5,9,10}. A l'inverse, en cas de colite microscopique, il a été montré une augmentation de la prévalence des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque, retrouvée chez 17 % des patients⁸, voire d'une atrophie villositaire (15 à 70 %)⁵. Il s'agit d'une diarrhée sécrétoire avec élévation des concentrations fécales de chlore et de sodium, sans trou osmolaire. Une malabsorption des sels biliaires est retrouvée chez environ 40 % des patients, surtout en cas de colite collagène.

Le **diagnostic** est donné par les résultats histologiques des biopsies coliques¹¹. En général, le bilan complémentaire des diarrhées est négatif et il n'y a pas de stéatorrhée franche.

L'**étiologie** des colites microscopiques est probablement multiple :

- il pourrait s'agir de lésions inflammatoires de mécanisme auto-immun, éventuellement d'origine génétique comme en témoignent quelques cas de formes familiales⁵, mais un facteur environnemental déclenchant semble nécessaire. Ainsi, la survenue d'une colite microscopique au cours d'une diarrhée aiguë infectieuse suggère le rôle d'agents infectieux comme *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*⁵ voire d'une manière plus générale une colonisation bactérienne chronique du grêle. Certains médicaments sont mis en cause (Tableau), notamment les AINS pour la colite collagène et les toniques veineux pour certains cas de colite lymphocytaire. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont la présence fréquente d'auto-anticorps, l'association fréquente à des maladies auto-immunes et l'efficacité de médicaments tels que les dérivés 5-aminosalicylés et les corticoïdes.
- un autre mécanisme pathogénique possible en ce qui concerne la colite collagène est une anomalie locale des fibroblastes de la gaine péricryptique, qui continueraient à synthétiser du collagène malgré la présence de l'épaisse bande.

Les similitudes cliniques (prédominance féminine, association fréquente à d'autres maladies auto-immunes) et morphologiques font émettre l'hypothèse que ces deux entités pourraient représenter des stades différents d'une même maladie^{12,13}, la colite lymphocytaire étant le stade précoce.

Tableau : Médicaments impliqués dans la survenue de colites microscopiques (selon leur imputabilité)⁶.

Douteuse	Possible	Certaine
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (CC)	- carbamazépine (CL) - cimétidine (CC) - flavonoïdes extraits de rutacées (Daflon®) (CL) - flutamide (CL) - lansoprazole (CC, CL), lévodopa, bensérazide (Modopar®), simvastatine (CC) - sulfate ferreux, mucoprotéose, acide ascorbique (Tardyféron®) (CL) - vinburnine (CL)	- acarbose (CL) - ranitidine (CL), ruscus aculeatus, hespéridine, methyl chalcone, acide ascorbique (Cirkan®, cyclo3 Fort®) (CL) - ticlopidine (CC, CL)
CC : colite collagène ; CL : colite lymphocytaire.		

L'évolution de la maladie est souvent favorable. Avec un suivi médian de 6 mois, on note une résolution des symptômes respectivement chez près de 60 % et 34 % environ des cas de colites lymphocytaires et collagènes¹³. De plus, il ne s'agit pas non plus d'un terrain à risque de cancer colorectal^{5,11,14}.

Le **traitement** des colites microscopiques était d'abord empirique, basé essentiellement sur les ralentisseurs de transit, les dérivés 5-aminosalicylés, le bismuth, les chélateurs des sels biliaires et les corticoïdes systémiques. Leur efficacité est cependant le plus souvent transitoire. Actuellement un corticoïde de synthèse, le budésonide, a prouvé une efficacité certaine¹⁵. Sur le plan symptomatique, deux études ouvertes^{16,17} ont montré une réponse complète chez 10 patients sur 12 et une réponse partielle chez les 2 derniers. La dose utilisée était de 9 mg, le délai d'action était rapide, compris entre 14 jours et 4 semaines. Une étude randomisée contre placebo chez 48 patients¹⁸ a montré qu'à la dose de 9 mg/j pendant 6 semaines, le budésonide entraînait une amélioration clinique et histologique chez respectivement 87 et 78 % des patients traités contre respectivement 5 et 5 % des patients sous placebo. En cas de colite microscopique réfractaire ou corticodépendante, on peut avoir recours aux immunosuppresseurs⁵ : l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ont permis d'obtenir une réponse partielle ou complète chez certains patients ; le méthotrexate a également montré un effet bénéfique. Enfin, la littérature rapporte deux cas de colites microscopiques sévères résistant à tous les traitements et ayant nécessité une colectomie totale avec anastomose iléo-anale^{5,19}.

Le terme de colite microscopique pourrait pour certains recouvrir en fait un cadre nosologique plus large. En effet, des anomalies histologiques de la muqueuse colorectale peuvent s'observer dans d'autres circonstances chez les sujets présentant des diarrhées chroniques et ayant une endoscopie normale : les colites idiopathiques endoscopiquement quiescentes, les colites à éosinophiles, la colite médicamenteuse.

L'entérocolite péricryptique à éosinophiles²⁰ se caractérise par un infiltrat péricryptique grêle riche en éosinophiles. La diarrhée est chronique et la colonoscopie normale. Dans 50 % des cas, elle est associée à une maladie de système extra-digestive.

La lymphocytose épithéliale colique²¹ est retrouvée lors d'épidémies de diarrhées aiguës d'évolution chronique. La colonoscopie est normale mais on note une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, ceci dans une proportion moindre que celle observée dans la colite lymphocytaire.

On peut inclure ces cas dans un cadre d'attente que l'on pourrait qualifier " de colite microscopique, non colite collagène, non colite lymphocytaire ".

CONCLUSION

Les colites microscopiques sont des maladies invalidantes et retentissantes sur la qualité de vie (diarrhées, anxiété, cancérophobie) mais d'évolution bénigne sans terrain à risque. Elles s'intégreront peut-être à l'avenir dans un cadre beaucoup plus large, d'autres entités restant à définir et à préciser. Sur le plan thérapeutique, au vu des dernières données de la littérature, le **budésonide oral** semble être un réel progrès chez ces patients.

La **recommandation actuelle** réside en l'importance de pratiquer des biopsies multiples lors d'une colonoscopie, même si le côlon est normal, chez les patients avec des diarrhées invalidantes.

Remerciements

Nos remerciements vont au Dr P. Alexis pour nous avoir confié cette patiente et au Dr A. Chaikh, anatomo-pathologiste, pour les documents histologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lindström C : Collagenous colitis with watery diarrhea : a new entity ? *Path Europ* 1976 ; 11 : 87-9
2. Bogomoletz WV : Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis. And evolving concept. *Virchows Arch* 1994 ; 424 : 573-9
3. Schiller LR : Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38 (Suppl 5) : S27-30
4. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C : Lymphocytic colitis : a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004 ; 53 : 536-41
5. Coffin B : Colite microscopique : données récentes. EPU de Gastro-entérologie, Université Paris VII, 11 janvier 2002
6. Lazenby A, Yardley J, Giardiello F, Jessurun J, Bayless T : Lymphocytic microscopic colitis : a comparative histological study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989 ; 20 : 18-28
7. Gillett HR, Freeman HJ : Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 919-21
8. Fine KD, Do K, Schulte K et al : High prevalence of celiac spue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1974-82
9. Fine KD, Lee EI, Meyer RL : Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue : is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis ? *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 1433-40
10. Wolber R, Owen D, Freeman H : Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 1090-6
11. Abdo AA, Urbanski SJ, Beck PL : Lymphocytic and collagenous colitis : the emerging entity of microscopic colitis. An update on pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2003 ; 17 : 425-32
12. Bogomoletz WV : Les colites microscopiques (colite collagène, colite lymphocytaire et autres formes) : un concept nosologique unitaire. *Gastroenterology Clin Biol* 1996 ; 20 : 835-7

13. Baert F, Wouters K, D'Haens G et al : Lymphocytic colitis : a distinct clinical entity ? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. Gut 1999 ; 45 : 375-81
14. 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
15. 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 : 248-51
16. Delarive J, Saraga E, Dorta G, Blum A : Budesonide in the treatment of collagenous colitis. Digestion 1998 ; 59 : 364-6
17. Tromm A, Griga T, Mollmann HW et al : Budesonide for the treatment of collagenous colitis : first results of a pilot trial. Am J Gastroenterol 1999 ; 94 : 1871-5
18. Miehke S, Heymer P, Ochsenkuehn T et al : Oral budesonide is highly effective in treatment of collagenous colitis : a randomized trial, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Gastroenterology 2001 ; 120 : A40
19. Varghese L, Galandiuk S, Tremaine WJ, Burgart LJ : Lymphocytic colitis treated with proctocolectomy and ileal J-pouch-anal anastomosis : report of a case. Dis Colon Rectum 2002 ; 45 : 123-6
20. Clouse RE, Alpers DH, Hockenbery DM, De Schryver-Kecskemeti K : Pericrypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea. Gastroenterology 1992 ; 103 : 168-76
21. Bryant DA, Mintz ED, Puhf ND, Griffin PM, Petras RE : Colonic epithelial lymphocytosis associated with an epidemic of chronic diarrhea. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 1102-9

Correspondance et tirés à part :

G. FOMEGNE
C/o P. GRUSELLE
C.H.U. André Vésale
Service de Gastro-entérologie
Route de Gozée 706
6110 Montigny-le-Tilleul

Travail reçu le 1^{er} septembre 2004 ; accepté dans sa version définitive le 4 janvier 2005.