

La maladie diarrhéique de la femme d'âge moyen

Colite microscopique

Pascal Frei, Bigna Straumann-Funk

Gemeinschaftspraxis Gastroenterologie Bethanien, Zürich

Définition et classification

La colite microscopique (CM), décrite pour la première fois en 1976 [1], est une inflammation chronique du côlon s'accompagnant de diarrhées aqueuses non sanglantes, alors que la muqueuse colique a un aspect macroscopique normal ou quasi normal. La CM englobe la colite lymphocytaire (CL; env. 40% des cas) et la colite collagène (CC; env. 60% des cas). La CL est caractérisée par une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, tandis que la CC est caractérisée par un épaississement de la bande collagène sous-épithéliale (fig. 1). Il n'est toutefois pas rare que les caractéristiques histologiques des deux sous-types se chevauchent, ce qui pose la question (irrésolue à ce jour) de savoir si la CL et la CC ne correspondent pas à des stades différents de la même maladie [2].

Etiologie

L'étiologie de la CM est indéterminée et probablement multifactorielle. Des cas familiaux ont été décrits et jusqu'à 40% des patients atteints de CM souffrent de maladies auto-immunes (maladie cœliaque, affections thyroïdiennes, diabète sucré, polyarthrite rhumatoïde), laissant supposer une prédisposition génétique/une origine auto-immune [3]. Une association entre la CM et des facteurs luminaux ou exogènes est également discutée. Ainsi, des études observationnelles ont révélé une association avec des médicaments fréquemment utilisés, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les statines. Le rapport de cotes pour la survenue d'une CM sous médicaments va d'env. 1,5 (pour les statines) jusqu'à 7 (pour les IPP dans le cadre de la CC) [4]. Les données issues de telles études cas-témoins sont cependant sujettes à erreurs et elles n'ont dès lors pas valeur de preuve. Par ailleurs, il est également fréquent de rencontrer des patients atteints de CM alors qu'ils n'ont pris aucun de ces médicaments [4]. Le tabagisme constitue un autre facteur de risque (risque doublé chez les ex-fumeurs et les fumeurs actuels) [5]. Une origine infectieuse est également évoquée, mais pour l'instant, aucun agent pathogène spécifique ni facteur infectieux causal n'a pu être identifié.



Fréquence

Une CM est retrouvée dans env. 10–20% des explorations portant sur une diarrhée chronique. Au cours de ces dernières années, les diagnostics de CM ont augmenté, ce qui pourrait en partie refléter une réelle augmentation de la fréquence de la maladie, mais pourrait également en partie s'expliquer par un biais de détection. Selon le taux d'incidence décrit dans les études de population [6], il y aurait env. 1500 à 2000 nouveaux cas par an en Suisse, avec un taux de prévalence 10 fois plus élevé. Ainsi, la fréquence de la CM est comparable à celle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) classiques.

La CC est nettement plus fréquente chez les femmes (7:1). La maladie est le plus souvent diagnostiquée vers l'âge de 65 ans. La CM peut sans cynisme être qualifiée de «maladie diarrhéique chronique de la femme d'âge moyen» [7]. En particulier chez ces patientes, une CM doit être recherchée de façon conséquente face à des diarrhées persistantes (et le diagnostic de syndrome de côlon irritable ne doit pas être posé hâtivement).

Les diagnostics de CM à un âge plus jeune sont rares. Chez les femmes, la probabilité de développer une CM s'accroît après l'âge de 40 ans, alors que chez les hommes, cette probabilité n'augmente de façon sen-



Pascal Frei

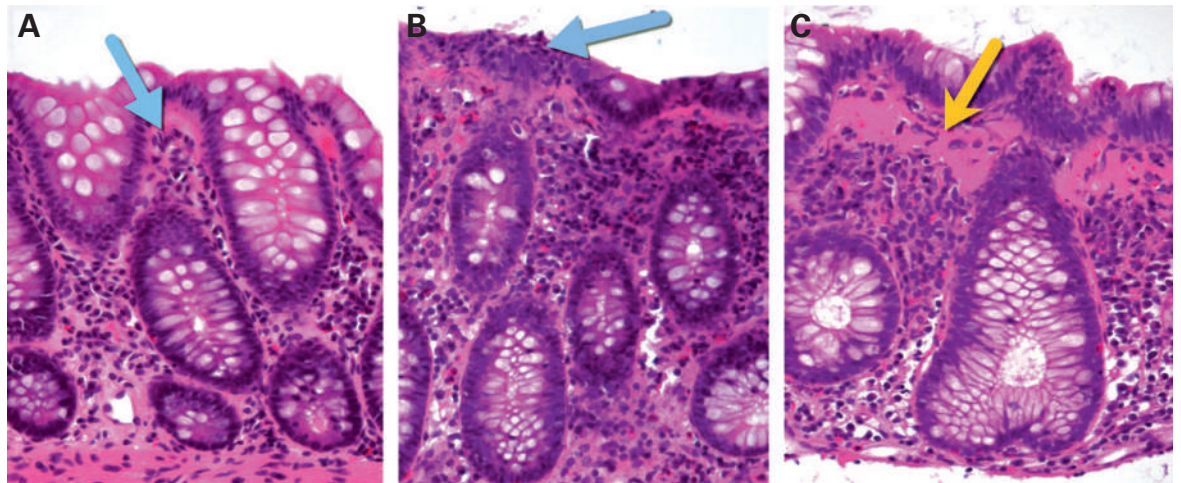


Figure 1: A: Apparence normale avec cellules inflammatoires uniquement présentes dans la lamina propria; B: Colite lymphocytaire avec présence de nombreux lymphocytes dans l'épithélium superficiel; C: Colite collagène avec large bande collagène sous l'épithélium superficiel (la bande collagène peut être confirmée au moyen de la coloration spéciale de van Gieson pour les fibres élastiques; non présenté ici).

sible qu'après l'âge de 50 ans [4, 8]. La CM est également fréquente chez les patients très âgés (plus de 80 ou 90 ans) et doit être recherchée en cas de diarrhées chroniques.

Symptômes

Les diarrhées aqueuses non sanglantes chroniques constituent le principal symptôme de la CM (90% de tous les patients), la fréquence des selles pouvant fortement varier en fonction de la sévérité de la maladie (3–20 fois par jour). Les diarrhées sont le plus souvent quotidiennes, parfois intermittentes et souvent également nocturnes. Au moins un patient sur quatre se plaint en plus de douleurs abdominales, qui ne constituent cependant pas le symptôme dominant de la maladie. Une légère perte de poids est fréquente (pertes hydriques et/ou apports alimentaires réduits dans le but de réduire la fréquence des selles). Chez jusqu'à 40% des patients, les fortes diarrhées sont à l'origine d'une in-

continence fécale et il arrive même que les patients soient hospitalisés. Il convient d'éviter ce scénario via le triage assuré au cabinet du médecin de famille, car le diagnostic peut et doit être réalisé en ambulatoire.

Les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes de la CM incluent les arthralgies/artrites ou les affections thyroïdiennes, qui peuvent survenir chez jusqu'à un quart des patients [9, 10].

Le principal diagnostic différentiel de la CM est le syndrome du côlon irritable, 100 fois plus fréquent. Les critères de discrimination publiés par le *European Microscopic Colitis Group* (EMCG) (tab. 1) s'avèrent précieuses pour la pratique clinique quotidienne [11].

Diagnostic

Comme son nom le suggère, il n'existe pas de tests indirects (non invasifs) pour diagnostiquer une CM.

- La calprotectine peut être élevée en cas de CM, mais une valeur normale n'exclut pas une CM. En règle générale, la protéine C réactive (CRP) n'est pas élevée. La combinaison échographie abdominale/analyses sanguines/dosage de la calprotectine fécale, qui constitue souvent une stratégie diagnostique adéquate chez les patients jeunes avec suspicion de syndrome du côlon irritable, n'est pas suffisante chez les patients âgés!
- Face à des diarrhées chroniques, même un côlon d'aspect macroscopique normal doit subir des biopsies au cours de l'endoscopie. Il se pose parfois la question de savoir si une recto-sigmoïdoscopie est suffisante pour poser le diagnostic de CM ou si une coloscopie totale doit être réalisée. Une CM est plus fréquemment retrouvée par des biopsies étagées portant sur l'ensemble du côlon. Dans le cadre de la

Tableau 1: Critères de diagnostic différentiel du syndrome du côlon irritable et de la colite microscopique.

Critère	Syndrome du côlon irritable	Colite microscopique
Première survenue de la maladie	Souvent avant l'âge de 50 ans	Souvent après l'âge de 50 ans
Consistance des selles	Molle – changeante – dure	Aqueuse/molle
Douleurs abdominales/inconfort abdominal	Obligatoire	Variable (25%)
Diarrhées nocturnes	Très rare	Possible
Sensation de défécation incomplète	Fréquent	Non
Perte de poids	Rare	Fréquent
Incontinence fécale	Rare	Fréquent
Sensation de trop-plein	Fréquent	Rare
Maladie auto-immune concomitante	Non (ou rarement)	Oui

Tableau 2: Schéma thérapeutique.

Initialement	Budenofalk Uno®	9 mg 1-0-0 pendant 6–8 semaines
Première récurrence	Budenofalk®	3 mg 2-0-0 jusqu'à disparition des symptômes, puis
		3 mg 1-0-0 pendant 2 semaines, puis
		3 mg tous les 2 jours pendant 6–12 mois
Deuxième récurrence	Traitement d'entretien par Budenofalk® à la dose minimale efficace	
Patients réfractaires au traitement	Réévaluation et traitement de deuxième ligne (voir texte)	

recto-sigmoïdoscopie, les épaissements de la bande collagène peuvent passer inaperçus dans jusqu'à 40% des cas lors de biopsies exclusivement rectales et jusque dans 20% des cas lors de biopsies exclusivement sigmoïdiennes, passant ainsi à côté du diagnostic de CC [12]. Dès lors, la recto-sigmoïdoscopie semble uniquement constituer une solution adéquate chez les patients pour lesquels la préparation ambulatoire à la coloscopie n'est pas possible (par ex. femme âgée avec risque de chute ou incontinence fécale, suspicion de non-observance des mesures laxatives).

- Une étude récemment publiée a présenté un score clinique qui vise à renoncer à des prélèvements biopsiques et donc à faire des économies de coûts en cas de faible probabilité pré-test de CM. Toutefois, cette étude présente certaines lacunes méthodologiques, comme cela a été mentionné dans un excellent éditorial [13]. Ainsi, la coloscopie avec biopsie reste la méthode de choix pour le diagnostic de la CM.

Traitement

Traitement standard

Le traitement vise à obtenir une rémission clinique, avec une normalisation des selles. Parfois, l'arrêt des médicaments déclencheurs (IPP, ISRS, AINS) ou l'arrêt du tabagisme suffisent à mettre fin aux diarrhées. Néanmoins, ces mesures ont souvent une efficacité limitée ou trop tardive, de sorte qu'un traitement médicamenteux s'avère pertinent face à une souffrance le plus souvent significative.

Le budésonide, un corticoïde d'action locale présentant un effet de premier passage hépatique élevé associé à une faible disponibilité systémique, constitue à ce jour le seul médicament autorisé ayant été évalué dans des études contrôlées contre placebo. Le budésonide convient à la fois pour l'induction d'une rémission et pour le maintien de cette rémission.

Le taux de réponse s'élève à 80%, correspondant à un nombre de sujets à traiter (NST) de respectivement 2 (CC) et 3 (CL), ce qui est exceptionnellement bon pour un traitement [14]. En règle générale, les diarrhées dis-

paraissent en l'espace de 1 à 2 semaines. Env. 15% des patients requièrent un traitement plus ou moins durable en raison de récurrences [15].

En Suisse, les préparations de budésonide disponibles sont Budenofalk® (capsules à 3 mg), Budenofalk Uno® (granulés à 9 mg) et Entocort®, mais seuls Budenofalk® et Budenofalk Uno® sont autorisés pour la CM. Pour être tout à fait exact, Budenofalk®/Budenofalk Uno® disposent uniquement d'une autorisation pour la CC, mais leur efficacité dans la CL est incontestée [16].

Le schéma thérapeutique suivant peut être recommandé (tab. 2) [3, 17].

1. En cas de nouveau diagnostic, le traitement par Budenofalk Uno® 9 mg doit être conduit sur 6–8 semaines, Budenofalk Uno® étant autorisé en Suisse pour une durée de traitement de 8 semaines. Le traitement peut ensuite être interrompu.
2. En cas de récurrence (diarrhées récurrentes), Budenofalk® doit à nouveau être initié à une dose de 6 mg et être poursuivi jusqu'à la disparition des symptômes, avec une réduction progressive à la dose minimale efficace.

A ce jour, il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques basées sur l'évidence. Dans la pratique clinique quotidienne, particulièrement en cas de diarrhées nocturnes, le loperamide est commodément utilisé et ce traitement s'avère souvent concluant. Toutefois, il n'existe pas d'études contrôlées à ce sujet.

D'après une récente étude contrôlée et randomisée, la mésalazine (Salofalk®, Asacol®, Pentasa®), qui est utilisée comme traitement de première ligne dans la colite ulcéreuse, n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la CC et elle est dès lors inappropriée comme traitement d'induction [18].

Marche à suivre en cas d'échec du traitement

En cas d'échec du traitement, il est judicieux d'instaurer une surveillance gastroentérologique étroite, car il n'existe pas d'alternative thérapeutique standardisée. Dans cette situation, il convient de discuter avec le patient d'un arrêt du tabagisme et de l'arrêt des médicaments potentiellement déclencheurs (IPP, ISRS, AINS).

En cas de symptômes d'intensité légère, un traitement par loperamide et choléstyramine (ou également par bismuth, qui n'est pas disponible en Suisse) peut être tenté, mais comme mentionné précédemment, les preuves disponibles pour ces traitements sont peu nombreuses.

La prednisone n'est pas une alternative thérapeutique valable, car par rapport au budésonide, elle est associée à une réponse moindre, mais à davantage d'effets indésirables, ainsi qu'à un risque accru de récurrence après l'arrêt du traitement [19].

Correspondance:
PD Dr Pascal Frei
Gemeinschaftspraxis Gas-
troenterologie Bethanien
Toblerstrasse 51
CH-8044 Zürich
pascal.frei[at]hin.ch

Dr Bigna Straumann-Funk
Gemeinschaftspraxis
Gastroenterologie Bethanien
Toblerstrasse 51
CH-8044 Zürich
bigna.straumann-funk
[at]hin.ch

Dans les cas sévères, tout comme en cas de MICI, une immunosuppression par thiopurines voire par anti-corps anti-TNF peut être envisagée; là également, la littérature est maigre et le traitement doit être déterminé individuellement [20].

Evolution de la maladie et contrôles nécessaires

Le traitement de la CM poursuit trois objectifs: 1) disparition des symptômes; 2) amélioration de la qualité de vie; 3) prévention des récurrences [7].

Les deux premiers buts poursuivis sont subjectifs. Il est néanmoins souhaitable d'atteindre une fréquence des selles inférieure à trois selles non aqueuses par jour. Des études ont montré que l'atteinte de ce premier but s'accompagne le plus souvent d'une amélioration de la qualité de vie [20, 21]. Les données solides relatives à l'évolution à long terme sont rares. Une étude cas-témoin publiée en 2014 suggère qu'une surveillance clinique plus étroite des patients atteints de CM est justifiée. Dans cette enquête réalisée auprès de plus de 200 patients avec une durée médiane de la maladie de 6 ans, 20–30% des patients ont indiqué une activité de la maladie (≥ 3 selles molles ou aqueuses par jour) sur le long terme, dont la moitié malgré la prise d'un traitement. Les symptômes concomitants, tels que douleurs abdominales, incontinence fécale, fatigue et douleurs articulaires, étaient aussi significativement plus fréquents par rapport aux sujets contrôles. Il convient dès lors d'interroger activement les patients à ce sujet dans le cadre de la surveillance clinique [22]! Bien que la CM puisse être très invalidante, il s'agit d'une maladie bénigne, sans risque accru de cancer [7]. Une surveillance endoscopique n'est par conséquent pas nécessaire.

Il ne faut cependant pas oublier de contrôler, conformément aux recommandations de la Société Suisse de Gastroentérologie (SSG), cette population de patients, généralement de plus de 60 ans, après une éventuelle ablation de polypes coliques.

Remerciements

Nous remercions le Professeur Thomas Stallmach, Pathologie Institut Enge, pour la mise à disposition des images histologiques.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Daniel L. Balogh | Dreamstime.com

Littérature recommandée

– Bouma G, Münch A. Microscopic colitis. *Dig Dis.* 2015;33:208–14.
– <http://www.emcg-ibd.eu/mc-informations.html>.

Références

- Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11:87–9.
- Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease – microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:79–90.
- Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2011;140:1155–65.
- Bonderup OK, Fenger-Grøn M, Wigh T, et al. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1702–7.
- Yen EF, Pokhrel B, Du H, et al. Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1835–41.
- Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:838–42.
- Bouma G, Münch A. Microscopic colitis. *Dig Dis.* 2015;33:208–14.
- Verhaegh BP, Jonkers DM, Driessen A, et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis.* 2015;47:30–6.
- Bjørnbak C, Engel PJ, Nielsen PL, et al. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1225–34.
- Madisch A, Miehke S, Bartosch F, et al. [Microscopic colitis: clinical presentation, treatment and outcome of 494 patients]. *Z Gastroenterol.* 2014;52:1062–5.
- <http://www.emcg-ibd.eu/pdf/EMCG-Flyer-Allgemeinarzt.pdf>
- Aust DE, Münch A, Olesen M, et al. Topographical distribution of collagenous colitis – a pooled histological analysis of 2 European prospective multicenter trials. *Gastroenterology* 2013;144:421 (Su1183).
- Pardi DS. Predicting microscopic colitis before colon biopsies: a look into the crystal ball? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1132–3.
- Chande N, MacDonald JK, McDonald JW. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:235–41.
- Thörn M, Sjöberg D, Ekblom A, et al. Microscopic colitis in Uppsala health region, a population-based prospective study 2005–2009. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:825–30.
- 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.
- <http://www.emcg-ibd.eu/pdf/EMCG-Flyer-Gastro-Patho-english.pdf>.
- Miehke S, Madisch A, Kupcinkas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:1222–30.
- 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;108:256–9.
- Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:228–36.
- Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, et al. Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis. *Dig Liver Dis.* 2011;43:102–9.
- Nyhlin N, Wickbom A, Montgomery SM, et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:963–72.

L'essentiel pour la pratique

- La colite microscopique est une cause fréquente de diarrhées chroniques, principalement après l'âge de 40 ans.
- Les facteurs de risque incluent l'âge et le sexe féminin, ainsi que le tabagisme et la prise de médicaments tels que les IPP, les ISRS et les AINS.
- Comme son nom le suggère, la colite microscopique peut uniquement être diagnostiquée par analyse histologique (au moyen de biopsies du côlon).
- Le budésônide présente généralement une bonne efficacité pour le traitement de la colite microscopique. Les récurrences ne sont toutefois pas rares et les patients devraient donc faire l'objet d'une surveillance clinique.