

# Le point sur les colites microscopiques

**MODULE 1**

Stéphane M. SCHNEIDER, Patrick RAMPAL

 Fédération des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, Hôpital de l'Archet, BP 3079, 06202 Nice Cedex 3.  
 E-mail: schneide@unice.fr

## TABLE DES MATIÈRES

**CADRE NOSOLOGIQUE**
**HISTOPATHOGÉNIE**
**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DIARRHÉE**
**CAUSES**
**DIAGNOSTIC**
**ÉVOLUTION — TRAITEMENT**
**CONCLUSION**

## CONTENTS

*Microscopic colitis: an update*
**NOSOLOGY**
**PATHOGENESIS**
**PATHOPHYSIOLOGY OF DIARRHEA**
**ETIOLOGY**
**DIAGNOSIS**
**EVOLUTION — TREATMENT**
**CONCLUSION**

Les colites microscopiques (CM) sont définies par l'existence de lésions inflammatoires de la muqueuse colique qui surviennent au sein d'un côlon macroscopiquement sain [1]. Ces lésions associent une hyperlymphocytose intra-épithéliale, des anomalies de l'épithélium de revêtement, un certain degré de cryptite et un infiltrat inflammatoire de la *lamina propria*. Parmi les CM, les deux entités les mieux définies sont la colite collagène (CC), au cours de laquelle la lame collagène sous-épithéliale est d'épaisseur supérieure à 10 µm, et la colite lymphocytaire (CL), au cours de laquelle la lymphocytose épithéliale est supérieure à 20 % des cellules de revêtement. Le tableau clinique des CM est dominé par une diarrhée sans altération de l'état général qui survient en règle chez la femme d'âge mûr. L'objet de cette mise au point est de présenter l'évolution des connaissances sur les CM depuis 1998, année de publication dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique* d'une mise au point à laquelle le lecteur est invité à se reporter [2].

Les données cliniques et histologiques de ces affections sont bien connues ; la majorité des travaux récents permet des progrès dans les connaissances histopathogéniques, étiologiques et thérapeutiques. Cependant, le débat quant à l'unicité du syndrome CM, en opposition à la distinction CC/CL, est toujours d'actualité.

## Cadre nosologique

Il est certainement destiné à évoluer dans les années à venir, en grande partie du fait de la pratique plus fréquente des biopsies de côlons macroscopiquement sains et d'une meilleure connaissance de ce syndrome par les gastroentérologues. Le diagnostic de CM est porté devant une diarrhée hydrique pour laquelle l'exploration endoscopique colique révèle l'absence de lésion macroscopique ou la présence de lésions mineures [2]. La plupart des études publiées s'intéresse à des malades chez qui un diagnostic histologique de CM a été porté sans tenir compte du tableau clinique et endoscopique. Wang et al. ont évalué 40 cas de CL [3] ; ils ont identifié 18 malades présentant la triade symptomatique classique (diarrhée chronique hydrique, coloscopie normale ou subnormale et lymphocytose épithéliale colique sans épaississement de la lame collagène), appelée CL typique, et 12 cas de CL appelées atypiques car le diagnostic histologique avait été porté chez des malades n'ayant pas de diarrhée (asymptomatiques, constipés ou ayant des rectorragies). Les auteurs proposent d'appeler lymphocytose épithéliale colique le syndrome regroupant CL typiques et atypiques. Dans la population typique, le sexe féminin, l'association à une maladie auto-immune (comme dans la CC) ainsi que l'évolution favorable (spontanée ou sous traitement) et le nombre de polynucléaires éosinophiles dans l'épithélium de surface étaient plus importants qu'en cas de CL atypique. On peut supposer que les différences rapportées entre CC et CL sont en partie liées au mélange des cas de CL typiques et de CL atypiques. Un tel travail a récemment décrit, en cas de CC, une plus forte association avec le tabagisme et une moindre résolution des symptômes dans l'évolution qu'en cas de CL [4]. On peut enfin supposer que certaines CL atypiques

### ABRÉVIATIONS

CM : colite microscopique  
 CL : colite lymphocytaire  
 CC : colite collagène

sont des formes précoces d'autres affections, telles la maladie de Crohn [5] et l'amylose [6, 7].

## Histopathogénie

Il semble bien défini que la CC est une maladie en rapport avec une anomalie ou une activation des myofibroblastes sous-épithéliaux du côlon [8]. Ces cellules réalisent un véritable réseau dans la *lamina propria* de l'œsophage à l'anus. Elles sont directement impliquées dans la prolifération et la différenciation de l'épithélium intestinal, par la sécrétion d'hormones et de cytokines (tels l'hépatocyte growth factor, le TGF $\beta$  et l'épimorphine). Leurs rôles dans les CM pourraient comprendre la production de cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'un effet direct sur les mouvements intestinaux d'eau et de chlore. Il apparaît actuellement bien démontré que dans cette maladie la distribution du collagène de type IV est normale ; ce taux normal indique que la bande de collagène n'est pas une extension de la membrane basale. Il existe en revanche une augmentation du collagène de type III et une synthèse réduite ou anormale du collagène de type I [9]. Des études récentes suggèrent une augmentation du collagène de type VI et de la tenascine dans la lame collagène avec une augmentation focale des collagènes de type I, III et VI autour des cryptes [10]. Ces études suggèrent que l'accumulation du collagène de type VI n'est pas en rapport avec une augmentation de la synthèse du collagène par les myofibroblastes mais plutôt avec des anomalies dans la dégradation de la matrice extracellulaire [11]. Parallèlement, des études récentes ont pu mettre en évidence chez les malades avec CC une augmentation des polynucléaires éosinophiles, ainsi qu'une élévation de la protéine cationique des éosinophiles dans des recueils de perfusions coliques [12, 13]. Au sein de ces éosinophiles, il a pu être démontré par hybridation in situ une augmentation de l'expression du TGF $\beta$  évoquant une réaction inflammatoire de type allergique médiée par les lymphocytes T (réaction de type Th2) [14]. Cette production de TGF $\beta$  par les éosinophiles pourrait expliquer les anomalies de dégradation de la matrice extracellulaire et l'accumulation du collagène. Il a en effet été bien démontré qu'une éosinophilie prolongée peut induire le développement d'une fibrose au cours de plusieurs maladies [14].

## Physiopathologie de la diarrhée

Deux études récentes confirment le mécanisme sécrétoire de la diarrhée au cours des CM. Un premier travail rapporte, chez 34 sur 37 malades (23 CL et 7 CC), une élévation des concentrations fécales de sodium et chlore sans élévation du trou osmolaire [15]. L'étude en chambres de Ussing de biopsies coliques de malades avec CC met en évidence une chute de l'absorption du sodium et du chlore, ainsi qu'une résistance épithéliale diminuée [16]. Cette dernière anomalie paraît en rapport avec une altération des protéines des jonctions serrées et non avec une majoration de l'apoptose. On peut rapprocher cette majoration de la perméabilité colique des concentrations élevées d'albumine dans des recueils de perfusions coliques lors des CC, d'ailleurs corrélées aux concentrations de protéine cationique des éosinophiles [12].

Le monoxyde d'azote, sécrétagogue, est impliqué dans l'hypersécrétion colique au cours de la CM. Un effet bénéfique d'un inhibiteur topique de la NO-synthase sur la sécrétion hydrique lors d'études de perfusion colique a été rapporté [17].

La malabsorption des sels biliaires joue également un rôle important dans la physiopathologie de la diarrhée des CC. Ung

et al. ont trouvé une perturbation du test à la <sup>75</sup>Se-homocholyltaurine chez 12 malades dans une série de 27 CC et chez 2 seulement parmi 23 CL (P < 0,01) [18] ; en cas de CC, une réponse thérapeutique aux chélateurs des acides biliaires était obtenue chez 21 malades sur 27 [19]. Toutefois, après un suivi moyen de 4,2 ans (extrêmes : 3 à 5,3), seuls 4 malades sur les 27 réévalués étaient en rémission clinique [20]. De plus, l'efficacité initiale des chélateurs des acides biliaires n'est pas synonyme de la responsabilité de ces derniers dans la physiopathologie de la CC car les résines, telle la cholestyramine, peuvent chélater nombre de substances présentes dans la lumière intestinale [21].

## Causes

On note dans les CM un terrain auto-immun, avec une prévalence élevée des phénotypes HLA-DQ2, x (comme dans la maladie cœliaque) et DQ1,3 [22]. Ce terrain explique le diagnostic fréquent de maladies auto-immunes associées aux CM [2]. La survenue des CM à l'âge de la maturité impose qu'un facteur environnemental intervienne, tel qu'une élévation de la perméabilité intestinale à la faveur d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens, des modifications de la flore intestinale après antibiothérapie ou infection digestive, permettant le contact entre un antigène luminal (infectieux, alimentaire ou médicamenteux) et les cellules immuno-compétentes coliques [4].

La survenue de CM au décours d'une diarrhée aiguë infectieuse suggère très fortement le rôle d'agents infectieux dans leur déclenchement. On a ainsi mis en cause dans le déclenchement de CM des infections par *Yersinia enterocolitica* [23, 24] ou *Clostridium difficile* [25, 26], ou encore une colonisation bactérienne chronique du grêle [27]. Enfin, on a rapporté une nouvelle épidémie de diarrhée de Brainerd, lymphocytose épithéliale colique d'origine infectieuse, chez des vacanciers en croisière aux îles Galapagos [28]. L'observation du premier cas, isolé, de diarrhée de Brainerd en dehors du continent américain souligne l'intérêt du comptage des lymphocytes intra-épithéliaux, du fait de l'importance de la valeur pronostique d'un tel diagnostic [29] ; en effet, la guérison sans séquelle et sans récurrence est la règle dans cette affection.

Il ne se passe pas un an sans que ne soit mis en évidence le rôle d'un médicament dans la survenue d'une CM. Un mécanisme immuno-allergique a été démontré au cours des CM médicamenteuses, avec la description de signes d'activation immunitaire muqueuse ou de l'induction d'une apoptose [2]. Il convient d'évoquer ce diagnostic en présence d'une diarrhée de début parfois brutal (pouvant en imposer pour une gastroentérite), qui survient 6 à 8 semaines après le début du traitement en cause ; le caractère en règle bénin des CM peut justifier une épreuve de réintroduction suivie de biopsies coliques, afin d'augmenter le score d'imputabilité de la colite [30]. Les nouvelles associations entre une CM et la prise de médicaments concernent l'acarbose [31], les flavonoïdes extraits de rutacées (Daflon®) [32], le flutamide [4], le lansoprazole [33, 34], l'association lévodopa-bensérazide (Modopar®) [35] et la vinburnine [36]. Toutefois, seul l'acarbose a fait l'objet d'un test de réintroduction positif, avec une surexpression de l'antigène HLA-DR par les cellules épithéliales et de l'antigène CD-25 par les cellules mononucléées de la *lamina propria* lors du diagnostic et de la réintroduction [31]. Enfin, des auteurs ont décrit l'association entre CM et atrophie villositaire après traitement par ticlopidine [37] et Cyclo 3 Fort® [38]. L'association entre CM non médicamenteuse et atrophie villositaire iléale avait déjà été rapportée [39]. Le tableau I présente les médicaments mis en cause dans la survenue de CM.

Le terrain commun entre CM et maladie cœliaque peut être évoqué par la similarité du phénotype HLA [22]. Des travaux

**Tableau I.** – Médicaments impliqués dans la survenue de colites microscopiques (selon leur imputabilité).*Drugs causing microscopic colitis.*

Douteuse	Possible	Certaine
— anti-inflammatoires non stéroïdiens (CC) [40]	— carbamazépine (CL) [41]	— acarbose (CL) [31]
	— cimétidine (CC) [42]	— ranitidine (CL) [46, 47]
	— flavonoïdes extraits de rutacées (Daflon®) (CL) [32]	— ruscus aculeatus, hespéridine méthyl chalcone, acide ascorbique (Cirkan®, Cyclo 3 Fort®) (CL) [38, 48-53]
	— flutamide (CL) [4]	
	— lansoprazole (CC, CL) [33, 34]	— ticlopidine (CC, CL) [4, 37, 54-60]
	— lévodopa, bensérazide (Modopar®) (CL) [35, 43]	
	— simvastatine (CC) [44]	
	— sulfate ferreux, mucoprotéose, acide ascorbique (Tardyféron®) (CL) [45]	
	— vinburnine (CL) [36]	

CC : colite collagène.

CL : colite lymphocytaire.

récents montrent une prévalence des CM de 5 % dans la maladie cœliaque et de 67 % dans la sprue réfractaire [61, 62]. En cas de CM, on a pu trouver une sérologie positive de maladie cœliaque dans 17 % des cas (anticorps anti-gliadine, anti-endomysium ou anti-transglutaminase) [22, 63]. Les anomalies histologiques de la maladie cœliaque ont été trouvées dans 15 à 70 % des cas de CM [64]. Ces données pourraient traduire une faible sensibilité du dépistage sérologique de la maladie cœliaque chez ces malades et justifient la réalisation systématique de biopsies duodénales chez des malades porteurs de CM, dans l'attente du développement de méthodes diagnostiques plus performantes [65].

## Diagnostic

Dans un bilan de diarrhée, la nécessité de biopsier tout côlon macroscopiquement normal est aujourd'hui bien acceptée. Le nombre et la localisation des biopsies n'ont pas fait l'objet d'une évaluation prospective, même si la plupart des auteurs recommande au moins deux biopsies pour chacun des trois sites : cæco-ascendant, transverse et côlon gauche (descendant et recto-sigmoïde) [2].

Fine et al. ont évalué 809 malades chez qui une coloscopie a été faite pour une diarrhée chronique non sanglante : parmi eux, 80 avaient une CM. Les auteurs ont défini deux scores histologiques semi-quantitatifs : un score d'épaississement de la lame collagène sous-épithéliale et un score de sévérité histopathologique qui prenait en compte l'intégrité épithéliale, le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, la cellularité de la *lamina propria* et l'architecture des cryptes ; ces scores étaient similaires du recto-sigmoïde au côlon droit [66]. Ces résultats sont confirmés par l'étude rétrospective de 98 malades ayant une CM, dont 58 avaient eu une coloscopie totale avec biopsies étagées [67]. Le regroupement des résultats de ces deux études montre que le diagnostic de CM n'aurait été manqué que chez un malade sur 138 si une recto-sigmoïdoscopie avait été réalisée plutôt qu'une coloscopie totale. Les biopsies iléales ne paraissent pas contributives dans ce contexte [68]. Dans la CC, les biopsies rectales et sigmoïdiennes ont une faible sensibilité, du fait du caractère modéré de l'épaississement de la lame collagène à ce niveau [69, 70]. Cependant, la CC est le plus souvent associée à des lésions de CM du recto-sigmoïde (infiltrat de la *lamina propria* et/ou

élévation de la lymphocytose intra-épithéliale) [67, 71]. La coloscopie courte, bien plus répandue aux Etats-Unis qu'en France, paraît donc, dans ce contexte particulier, être l'examen endoscopique de choix, fort d'une excellente valeur prédictive négative dans le diagnostic de CM.

Si les CM sont aujourd'hui mieux connues par les gastroentérologues, il en va de même pour les anatomo-pathologistes, puisque les scores de concordance entre les praticiens réalisant l'examen histologique est proche de 100 % dans les travaux récents [4, 66, 71].

## Evolution — Traitement

Des études récentes confirment que l'évolution en cas de CM est le plus souvent favorable [4, 27, 72-75]. Baert et al. rapportent, après un suivi médian de 6 mois chez 176 malades, une résolution des symptômes dans 59 % des cas de CL, contre 34 % des cas de CC (NS), et la persistance de symptômes invalidants dans 15 % des CL et 26 % des CC (P = 0,03) [4]. On notera la publication récente d'un cas de perforation du sigmoïde en rapport avec une CC [76]. Le risque de développer un cancer en cas de CC a été évalué grâce à une étude cas-témoins réalisée à partir de 117 cas de malades avec CC ayant eu un cancer [77]. Après 7 ans d'évolution, la mortalité et la morbidité par cancer étaient comparables à celles de la population générale. Le risque de cancer colo-rectal n'était pas augmenté. Toutefois, il existait un risque relatif élevé de cancer bronchique chez les femmes ayant une CC (RR = 3,7 ; IC 95 % = 1,0-9,6 ; P = 0,048). Cette évolution bénigne implique que, en dehors de formes invalidantes, l'utilisation de médicaments à index thérapeutique élevé doit prévaloir.

Le budésônide, corticoïde à action topique et faible biodisponibilité systémique, a vu son utilisation se développer ces dernières années dans ces indications. Deux essais ouverts ont été publiés : le premier a rapporté chez 5 malades porteurs d'une CC, une réponse complète (3 malades) ou partielle (2 malades), à la posologie de 9 mg par jour, après un délai médian de 4 semaines [78]. Le second, réalisé avec la même posologie chez 7 malades ayant une CC, a rapporté une réponse complète après 10 jours de traitement, avec persistance de l'effet après réduction des doses à 6 puis 3 mg par jour [79]. Une réduction marquée de

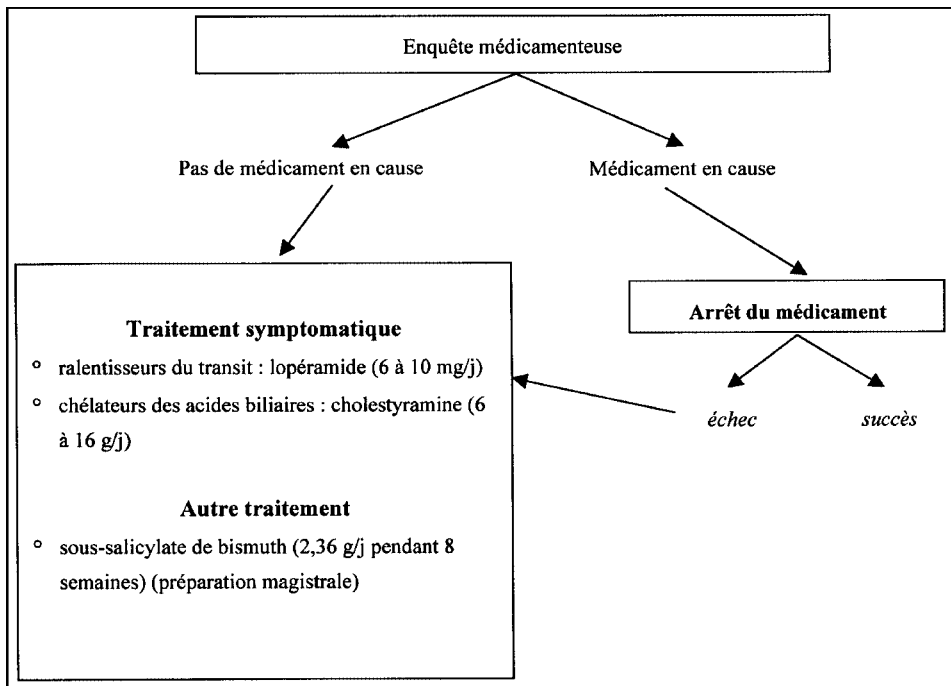


Fig. 1 – Stratégie thérapeutique dans les colites microscopiques.

*Therapeutic strategy in microscopic colitis.*

l'épaisseur de la lame collagène était mise en évidence chez les 3 malades ayant eu une réévaluation histologique après traitement. Enfin, le premier essai randomisé en double aveugle du budésonide (9 mg par jour) contre placebo dans la CC a été présenté au cours de la dernière *Digestive Disease Week* à Atlanta [80]. L'évaluation clinique et histologique de 43 malades était réalisée avant et après 6 semaines de traitement. Une amélioration clinique et histologique était constatée chez respectivement 87 % et 78 % des malades sous budésonide, contre 5 % chez les malades sous placebo ( $P < 0,001$ ).

Ung et al. ont montré l'efficacité symptomatique des chélateurs des sels biliaires chez 27 malades ayant une CC [19]. Au terme de deux mois de traitement par cholestyramine à la dose médiane de 10 grammes par jour (2 à 24 grammes) ou par colestipol (chez 3 malades intolérants à la cholestyramine), 21 des 27 malades avaient une réponse complète ou marquée (évaluée sur le nombre de selles). Les réponses les plus rapides étaient observées chez les malades chez qui le test à la  $^{75}\text{Se}$ -homocholyltaurine avait mis en évidence une malabsorption des sels biliaires.

Un essai ouvert [81] et un cas clinique [82] ont suggéré l'efficacité du sous-salicylate de bismuth, qui possède une action antibiotique en plus de ses effets anti-diarrhéiques et anti-inflammatoires, au cours des CM. Cette efficacité a été confirmée par un essai randomisé en double aveugle contre placebo chez 14 malades ayant une CM (9 CC et 5 CL), à la posologie de 3 comprimés à 262 mg, trois fois par jour pendant 8 semaines [83]. Au terme de 8 semaines de traitement, une réponse clinique était obtenue chez tous les malades sous traitement (aucun sous placebo) et l'analyse histologique révélait une amélioration ou une normalisation des lésions chez 6 des 7 malades sous bismuth contre un seul des malades sous placebo. Il est important de signaler que cette étude n'a pas encore fait l'objet d'une publication et surtout que ce médicament n'est disponible en France que sous la forme d'une préparation magistrale.

Récemment, l'effet symptomatique bénéfique d'un traitement par vérapamil, à des posologies variant de 180 à 240 mg par jour, a été rapporté chez 4 malades avec CM [84]. Le vérapamil est un inhibiteur calcique dont l'action dans les CM pourrait s'exercer par une augmentation de l'absorption hydro-électrolytique par le côlon et par un effet anti-inflammatoire en

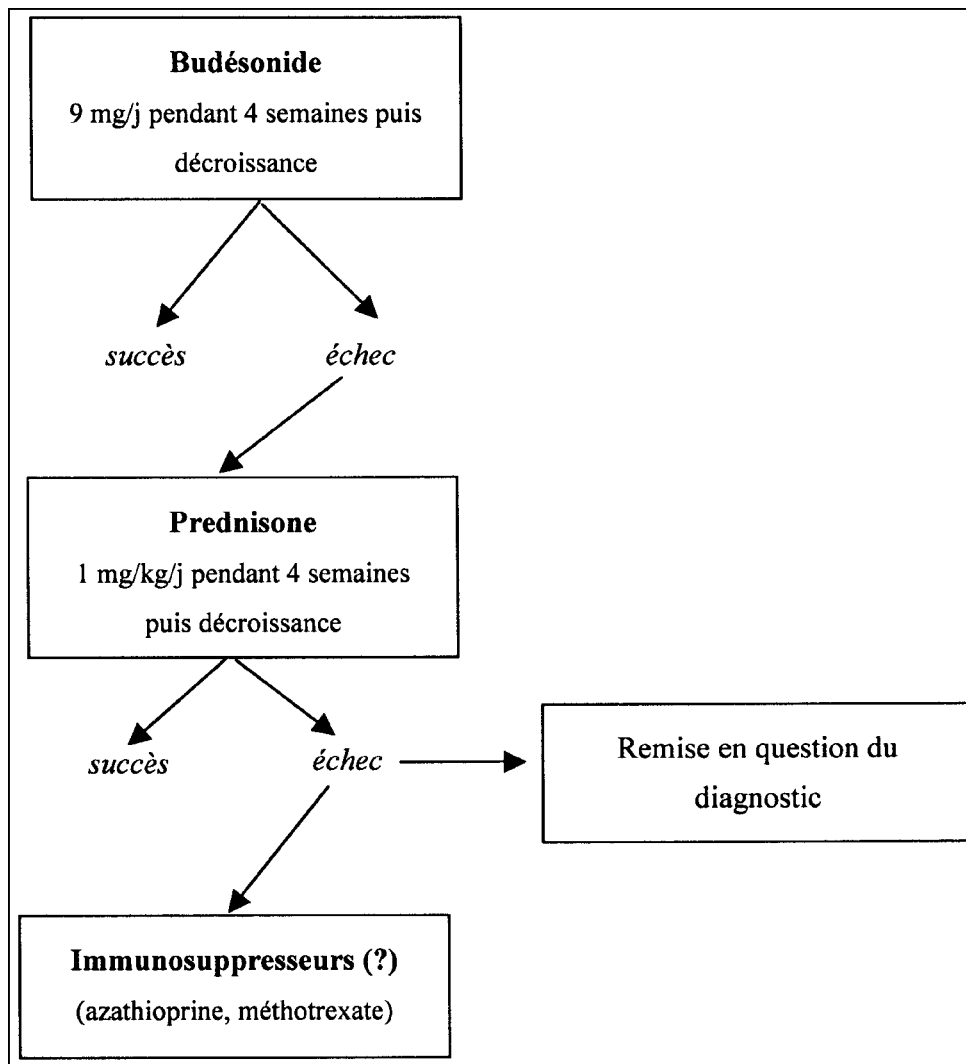
rapport avec une élévation du rapport prostaglandine E2/leukotriène B4.

Les cas de CM réfractaires ou cortico-dépendantes pourraient nécessiter un traitement immunosuppresseur, tel l'azathioprine [85] ou la 6-mercaptopurine, qui ont permis une réponse complète ou partielle et l'arrêt des corticoïdes chez 8 malades sur 9 dans une série de la Mayo Clinic [86]. De même, un essai ouvert rapporte l'efficacité clinique en 3 semaines du méthotrexate, à la posologie de 7,5 mg par semaine, chez 9 malades sur 11 ayant une CC, sans effet indésirable majeur [87]. Enfin, on notera la réalisation d'une colectomie totale avec anastomose iléo-anale qui a permis la guérison d'une malade atteinte d'une CC sévère [88].

Quel doit être dans ces conditions le traitement de première intention ? Si des auteurs nord-américains considèrent désormais le sous-salicylate de bismuth comme le produit de choix en cas de CM [21], il ne peut en être ainsi en France. La figure 1 propose une conduite à tenir thérapeutique en première intention. L'échec de cette stratégie doit conduire au recours aux corticoïdes (figure 2). Cette stratégie progressive répond à l'absence de facteur prédictif de l'évolution ; or, de tels facteurs prédictifs, histologiques, ont été mis en évidence (étude chez 42 malades avec CC [89]) : alors que l'épaisseur de la lame collagénique, les lésions épithéliales et l'éosinophilie ne différaient pas entre les groupes, la présence d'une inflammation modérée à sévère au sein de la *lamina propria* était un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement symptomatique et de nécessité de recours à un traitement par aminosalicylés ou corticoïdes. Un traitement « à la carte » serait donc envisageable au vu des données histologiques initiales.

## Conclusion

L'évolution des connaissances sur les CM a permis l'identification de plusieurs entités dont les principales sont la colite collagène et la lymphocytose épithéliale colique, qui englobe la colite lymphocytaire typique et la colite lymphocytaire atypique, entité certainement vouée à être démembrée. Colites collagène et lymphocytaire sont des maladies auto-immunes avec un phéno-



**Fig. 2** – Stratégie thérapeutique dans les formes résistantes ou à rechute de colites microscopiques.  
*Therapeutic strategy in resistant or relapsing microscopic colitis.*

type HLA souvent similaire à celui de la maladie cœliaque. Le déclenchement des CM implique différents antigènes luminaux. Les myofibroblastes intestinaux sous-épithéliaux et les polynucléaires éosinophiles de la *lamina propria* paraissent jouer un rôle majeur dans leur pathogénie. Leur diagnostic est au mieux assuré par des biopsies étagées lors d'une coloscopie totale, bien que la valeur diagnostique de biopsies coliques gauches paraisse suffisante. La bénignité habituelle des colites microscopiques justifie un traitement médicamenteux selon une stratégie progressive, dans laquelle le rôle du budésouide paraît prometteur. Une enquête médicamenteuse poussée est enfin fondamentale dans la prise en charge de toute colitemicroscopique.

#### RÉFÉRENCES

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-71.
2. Schneider S, Rampal A, Hébuterne X, Rampal P. Les colites microscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:431-41.
3. Wang N, Dumot JA, Achkar E, Easley KA, Petras RE, Goldblum JR. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table : a clinicopathologic study of 40 cases supporting a heterogeneous entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1068-74.
4. Baert F, Wouters K, D'Haens G, Hoang P, Naegels S, D'Heygere F et al. Lymphocytic colitis : a distinct clinical entity ? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999;45:375-81.
5. Goldstein NS, Gyorfi T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis : patterns of Crohn's colitis ? *Am J Surg Pathol* 1999;23:1075-81.
6. Garcia-Gonzalez R, Fernandez FA, Garijo MF, Fernando Val-Bernal J. Amyloidosis of the rectum mimicking collagenous colitis. *Pathol Res Pract* 1998;194:731-5.
7. Gradwell E. Amyloid colitis mimicking collagenous colitis. *Histopathology* 1998;32:383.
8. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999;277:C183-C201.
9. Aigner T, Neureiter D, Müller S, Küspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997;113:136-43.
10. Muller S, Neureiter D, Stolte M, Verbeke C, Heuschmann P, Kirchner T et al. Tenascin : a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch* 2001;438:435-41.
11. Gunther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Graff A et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999;155:493-503.
12. Taha Y, Carlson M, Thorn M, Loof L, Raab Y. Evidence of local eosinophil activation and altered mucosal permeability in collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:888-97.

13. Levy AM, Yamazaki K, Van Keulen VP, Burgart LJ, Sandborn WJ, Phillips SF et al. Increased eosinophil infiltration and degranulation in colonic tissue from patients with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1522-8.
14. Stahle-Backdahl M, Maim J, Veress B, Benoni C, Bruce K, Egesten A. Increased presence of eosinophilic granulocytes expressing transforming growth factor-beta1 in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:742-6.
15. Protic MBN, Necic D, Djuric SM, Jovic N, Svorcan P, Dapcevic B et al. Mechanism of diarrhea in microscopic colitis (abstract). *Gastroenterology* 2000;118:1995.
16. Buerger N, Bojarski C, Mankertz J, Stockmann M, Amasheh S, Fromm M et al. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis (abstract). *Gastroenterology* 2001;120:A40.
17. Perner A, Sorensen S, Rask-Madsen J. NG-monomethyl-L-arginine inhibits colonic fluid secretion and nitric oxide production in collagenous colitis (abstract). *Gastroenterology* 2000;118:6061.
18. Ung KA, Kilander A, Willen R, Abrahamsson H. Role of bile acid malabsorption and clinical features in lymphocytic colitis. A comparison with collagenous colitis (abstract). *Gastroenterology* 2000;118:6061.
19. 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.
20. Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:601-9.
21. Schiller LR. Pathophysiology and treatment of microscopic-colitis syndrome. *Lancet* 2000;355:1198-9.
22. Fine KD, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974-82.
23. Makinen M, Niemela S, Lehtola J, Karttunen TJ. Collagenous colitis and *Yersinia enterocolitica* infection. *Dig Dis Sci* 1998;43:1341-6.
24. Bohr J, Nordfelth R, Wolf-Watz H, Olesen M, Tysk C, Järnerot G. *Yersinia* species in collagenous colitis (abstract). *Gut* 1999;45(suppl5):A277.
25. Vesoulis Z, Lozanski G, Lojudice T. Synchronous occurrence of collagenous colitis and pseudomembranous colitis. *Can J Gastroenterol* 2000;14:353-8.
26. Khan MA, Brunt EM, Longo WE, Presti ME. Persistent *Clostridium difficile* colitis : a possible etiology for the development of collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:998-1001.
27. Loffeld RJ, Balk AT. Subepithelial collagen thickening in the colon : report on a series of 23 patients. *Digestion* 1998;59:715-8.
28. Mintz ED, Weber JT, Guris D, Pühr N, Wells JG, Yashuk JC et al. An outbreak of Brainerd diarrhea among travelers to the Galapagos Islands. *J Infect Dis* 1998;177:1041-5.
29. Beaugerie L, Hoyeau-Idrissi N. Hyperlymphocytose épithéliale colique et diarrhée chronique auto-limitée de type Brainerd. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:368-70.
30. Beaugerie L. Imputation des diarrhées et des entérocolites aux médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:773-7.
31. Piche T, Raimondi V, Schneider S, Hebuterne X, Rampal P. Acarbose and lymphocytic colitis. *Lancet* 2000;356:1246.
32. Menecier D, Saloum T, Roycourt AM, Nexon MH, Thiolet C, Farret O. Diarrhée chronique secondaire à la prise de Daflon® associée à une colite lymphocytaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1101-2.
33. Thomson RD, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y. Lansoprazole-associated microscopic colitis (abstract). *Gastroenterology* 1999;116 : G4084.
34. Ghilain JM, Schapira M, Maisin JM, De Maeght S, Piron A, Gerard R et al. Colite lymphocytaire associée à la prise de lansoprazole. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:960-2.
35. Rassiat E, Michiels C, Sgro C, Yaziji N, Piard F, Faivre J. Colite lymphocytaire due au Modopar®. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:852.
36. Chauveau E, Prignet JM, Carloz E, Duval JL, Gilles B. Colite lymphocytaire vraisemblablement imputable à la prise de vinburnine (Cervoxan®). *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:362.
37. Bouvet C, Bellaïche G, Slama R, Auberger E, Lachgar T, Nury B et al. Colite lymphocytaire et atrophie villositaire après traitement par ticlopidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:1117-8.
38. Dharancy S, Dapvril V, Dupont-Evrard F, Colombel JF. Colite lymphocytaire et atrophie villositaire iléale secondaires à la prise de Cyclo 3 Fort®. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:134-5.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Duncan HD, Talbot IC, Silk DB. Collagenous colitis and cimetidine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:819-20.
43. Yaziji N, Rassiat E, Michiels C, Depret O, Chalabreysse L, Piard F. Colite lymphocytaire secondaire à la prise de Modopar®. A propos d'un cas. *Ann Pathol* 1996;16:25.
44. Chagnon JP, Cerf M. Simvastatin-induced protein-losing enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:257.
45. Bouchet-Laneuw F, Deplaix P, Dumollard JM, Barthélémy C, Weber FX, Védrières P et al. Diarrhée chronique secondaire à la prise de Tardyféron® associée à une colite lymphocytaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:83-4.
46. Beaugerie L, Patey N, Brousse N. Ranitidine, diarrhoea, and lymphocytic colitis. *Gut* 1995;37:708-11.
47. 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.
48. Beaugerie L, Luboinski J, Brousse N, Cosnes J, Chatelet FP, Gendre JP et al. Drug induced lymphocytic colitis. *Gut* 1994;35:426-8.
49. Maechel H. Diarrhée chronique secondaire au Cirkan®. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:373.
50. Oliver JM, Bacq Y, Dorval ED, Barbieux JP, Bréchet JF, Metman EH. Diarrhée chronique secondaire à la prise de Cyclo 3 Fort®. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:160-2.
51. Ouyahya F, Codjovi P, Machet MC, Oliver JM, Dorval ED, Metman EH. Diarrhée au Cyclo 3 Fort® et colite lymphocytaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:65-6.
52. Pierrugues R, Saingra B. Colite lymphocytaire et Cyclo 3 Fort® : 4 nouvelles observations. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:916-7.
53. Bouaniche M, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Doucet J, Bercoff E. Colite lymphocytaire causée par le Cyclo 3 Fort®. *Rev Med Interne* 1996;17:776-8.
54. Martinez Aviles P, Gisbert Moya C, Berbegal Serra J, Lopez Benito I. Colitis linfocitaria inducida por ticlopidina. *Med Clin (Barc)* 1996;106:317.
55. Brigot C, Courillon-Mallet A, Roucayrol AM, Cattan D. Colite lymphocytaire et ticlopidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:361-2.
56. Berrebi D, Sautet A, Fléjou JF, Dauge MC, Peuchmaur M, Potet F. Ticlopidine induced colitis : a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol* 1998;51:280-3.

57. Swine C, Cornette P, Van Pee D, Delos M, Melange M. Ticlopidine, diarrhée et colite lymphocytaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:475-6.
58. Larzilliere I, Gargot D, Zleik T, Romain JP. Colite microscopique et Ticlid®. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:795-6.
59. Rosa I, Nahon S, Cohen C, Abd Alsamad I, Fléjou JF, Hagege H et al. Colite lymphocytaire imputable à la ticlopidine. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:437-9.
60. Persoz CF, Cornella F, Kaeser P, Rochat T. Ticlopidine-induced interstitial pulmonary disease : a case report. *Chest* 2001;119:1963-5.
61. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112:1830-8.
62. Fine KD, Lee EL, Meyer RL. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue : is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis ? *Hum Pathol* 1998;29:1433-40.
63. Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000;14:919-21.
64. Matteoni CA, Goldblum JR, Wang N, Brzezinski A, Achkar E, Soffer EE. Celiac disease is highly prevalent in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:225-7.
65. Fine KD. Proximal small bowel enteropathy in patients with microscopic colitis : is it gluten-sensitive ? *J Clin Gastroenterol* 2001;32:193-5.
66. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000;51:318-26.
67. Matteoni CA, Wang N, Goldblum JR, Brzezinski A, Achkar E, Soffer EE. Flexible sigmoidoscopy for the detection of microscopic colitis. *Am J Med* 2000;108:416-8.
68. Yussuf I, Hoffman N, Ormonde D, Gairdner C. Is routine mucosal biopsy of value in patients with diarrhoea and normal colonoscopy in an open access setting ? *Gastroenterology* 2000;118:6061.
69. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis : utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992;33:65-70.
70. Fernandez-Bañares F, Salas A, Forné M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis : a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:418-23.
71. Dietze O. Collagenous colitis : a practically orientated approach to diagnosis. *Adv Anat Pathol* 1999;6:327-31.
72. Bonderup OK, Folkersen BH, Gjersoe P, Teglbjaerg PS. Collagenous colitis : a long-term follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:493-5.
73. Bonner GF, Petras RE, Cheong DM, Grewal ID, Breno S, Ruderman WB. Short- and long-term follow-up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:85-91.
74. Fiedler LM, George J, Sachar DB, Kornbluth AA, Janowitz HD, Harpaz N. Treatment responses in collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:818-21.
75. Müllhaupt B, Guller U, Anabitar M, Guller R, Fried M. Lymphocytic colitis : clinical presentation and long term course. *Gut* 1998;43:629-33.
76. Freeman HJ, James D, Mahoney CJ. Spontaneous peritonitis from perforation of the colon in collagenous colitis. *Can J Gastroenterol* 2001;15:265-7.
77. Chan JL, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Gruber SB, Bayless TM, Giardiello FM. Cancer risk in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:40-3.
78. Delarive J, Saraga E, Dorta G, Blum A. Budesonide in the treatment of collagenous colitis. *Digestion* 1998;59:364-6.
79. Tromm A, Griga T, Mollmann HW, May B, Muller KM, Fisseler-Eckhoff A. Budesonide for the treatment of collagenous colitis : first results of a pilot trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1871-5.
80. Miehke S, Heymer P, Ochsenkuehn T, Baestlein E, Yarian G, Morgner A et al. Oral budesonid is highly effective in the treatment of collagenous colitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (abstract). *Gastroenterology* 2001;120 : A40.
81. Fine KD, Lee EL. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998;114:29-36.
82. Amaro R, Poniecka A, Rogers AI. Collagenous colitis treated successfully with bismuth subsalicylate. *Dig Dis Sci* 2000;45:1447-50.
83. Fine KD, Ogunji F, Lee E, Lafon G, Tanzi M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bismuth subsalicylate for microscopic colitis (abstract). *Gastroenterology* 1999;116:G3825.
84. Scheidler MD, Meiselman M. Use of verapamil for the symptomatic treatment of microscopic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:351-2.
85. 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.
86. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001;120:1483-4.
87. Hillman LC, Ashton C, Chiragakis L, Kaye G, Clarke AC. Collagenous colitis remission with methotrexate (abstract). *Gastroenterology* 2001;120:A278.
88. 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.
89. Abdo A, Zetler P, Raboud J, Freeman H, Anderson F, Chaun H et al. Histological predictors of response to medical therapy in collagenous colitis (abstract). *Gastroenterology* 2000;118:6061.