

# LA FIBROSE INTESTINALE DANS LA MALADIE DE CROHN :

## VERS DE NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES ?

VIEUJEAN S (1, 2), BEQUET E (2, 3), STEPNIAK M (2), MEUWIS MA (1, 2), LOUIS E (1, 2)

**RÉSUMÉ :** La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin pouvant entraîner des complications fibro-sténosantes. Ces sténoses résultent d'un déséquilibre entre inflammation et cicatrisation excessive, conduisant à une accumulation anormale de matrice extracellulaire et un épaississement progressif de la paroi intestinale. À ce jour, aucun traitement spécifique ne permet de prévenir ou de traiter la fibrose intestinale. La prise en charge des sténoses repose principalement sur le contrôle de l'inflammation et le traitement des complications obstructives par dilatation endoscopique, stricturoplastie ou résection intestinale. Les traitements médicamenteux actuels, tels que les anti-TNF, peuvent réduire l'inflammation, mais n'ont pas d'impact direct sur la fibrose. De nouvelles stratégies thérapeutiques émergent, notamment les inhibiteurs de TL1A (duvakitug, tulisokibart), l'inhibiteur d'ALK5 (AGMB-129) et des approches ciblant AGR2 (TH-009). Par ailleurs, les cellules souches mésenchymateuses font également l'objet d'une étude dans notre centre hospitalier, en association avec la dilatation endoscopique, afin d'évaluer leur potentiel thérapeutique. Le développement de thérapies anti-fibrotiques efficaces représente un besoin médical urgent pour améliorer la prise en charge des sténoses intestinales et limiter le recours aux interventions invasives.

**MOTS-CLÉS :** *Fibrose intestinale - Sténose intestinale - Maladie de Crohn - Physiopathologie - Traitement*

### ABSTRACT INTESTINAL FIBROSIS IN CROHN'S DISEASE : TOWARDS NEW THERAPEUTIC OPTIONS?

**SUMMARY :** Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can lead to fibrostenotic complications. These strictures result from an imbalance between inflammation and excessive healing, leading to an abnormal accumulation of extracellular matrix and a progressive thickening of the intestinal wall. To date, no specific treatment is available to prevent or reverse intestinal fibrosis. The management of strictures primarily focuses on controlling inflammation and addressing obstructive complications through endoscopic balloon dilation, stricturoplasty, or intestinal resection. Current medical therapies, such as anti-TNF agents, can help reduce inflammation but have no direct impact on fibrosis. New therapeutic strategies are emerging, including TL1A inhibitors (duvakitug, tulisokibart), the ALK5 inhibitor (AGMB-129), and targeted AGR2 therapies (TH-009). Additionally, mesenchymal stem cells are being investigated in our hospital center in combination with endoscopic balloon dilation, aiming to assess their therapeutic potential. The development of effective anti-fibrotic therapies remains a critical medical need to improve the management of intestinal strictures and reduce the need for invasive procedures.

**KEYWORDS :** *Intestinal fibrosis - Intestinal stenosis - Crohn's disease - Pathophysiology - Treatment*

## INTRODUCTION

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission (1, 2). Cette inflammation peut toucher, de façon segmentaire, n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour l'iléon terminal, le côlon et la région iléo-caecale (3). Les symptômes les plus fréquents incluent des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, une perte de poids, une fatigue persistante et, parfois, la présence de sang dans les selles, parmi d'autres symptômes (4-7). Si certains patients présentent des symptômes en lien avec des atteintes situées en dehors du tube digestif, généralement appelées manifestations extra-intestinales (touchant

notamment les articulations, le foie (cholangite sclérosante primitive), la peau ou les yeux), d'autres peuvent avoir des symptômes directement liés à la survenue de complications au niveau du tube digestif (6, 8, 9).

L'inflammation chronique peut, en effet, entraîner deux types de complications au niveau du tube digestif. D'une part, elle favorise la carcinogenèse et augmente le risque de cancer, avec une probabilité de développer un cancer du côlon multiplié par 2 à 6 (10). D'autre part, l'inflammation chronique transmurale déclenche un processus de cicatrisation. Si ce processus est parfois équilibré, il peut aussi être déficient, entraînant des complications pénétrantes telles que des fistules ou des abcès. À l'inverse, une cicatrisation excessive peut conduire à des complications sténosantes, comme la formation de sténoses qui peuvent s'avérer critiques (11, 12). Dans cette situation, l'accumulation excessive de matrice extracellulaire, caractéristique de la fibrose intestinale, entraîne un épaississement progressif de la paroi intestinale, qui peut finalement conduire à un rétrécissement de la lumière intestinale. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique, une maladie affectant principalement la muqueuse et la sous-muqueuse, le

(1) Service de Gastro-entérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

(2) Institut GIGA, laboratoire de Gastroentérologie translationnelle, ULiège, Belgique.

(3) Service de Pédiatrie, division de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition, CHU Liège, Belgique.

dépôt de matrice extracellulaire reste confiné à ces couches, pouvant ainsi contribuer au raccourcissement ou à la rigidification du côlon (11, 12). En revanche, dans la maladie de Crohn, la fibrose, tout comme l'inflammation, peut être transmurale, ce qui explique l'apparition de sténoses (11, 12). La fibrose intestinale suit généralement la localisation de l'inflammation (13, 14). Il est généralement admis que l'inflammation chronique locale est nécessaire pour initier le processus de fibrose, mais qu'elle joue un rôle secondaire dans sa perpétuation et son aggravation (13, 14). En effet, une fois que le dépôt de matrice extracellulaire commence, il évolue de manière autonome, indépendamment de l'inflammation tel que représenté sur la **Figure 1** (15). Cela suggère que les mécanismes régulant la fibrose sont distincts de ceux contrôlant l'inflammation (16, 17), ce qui explique pourquoi certains patients développent des sténoses même en période de rémission de la maladie (18).

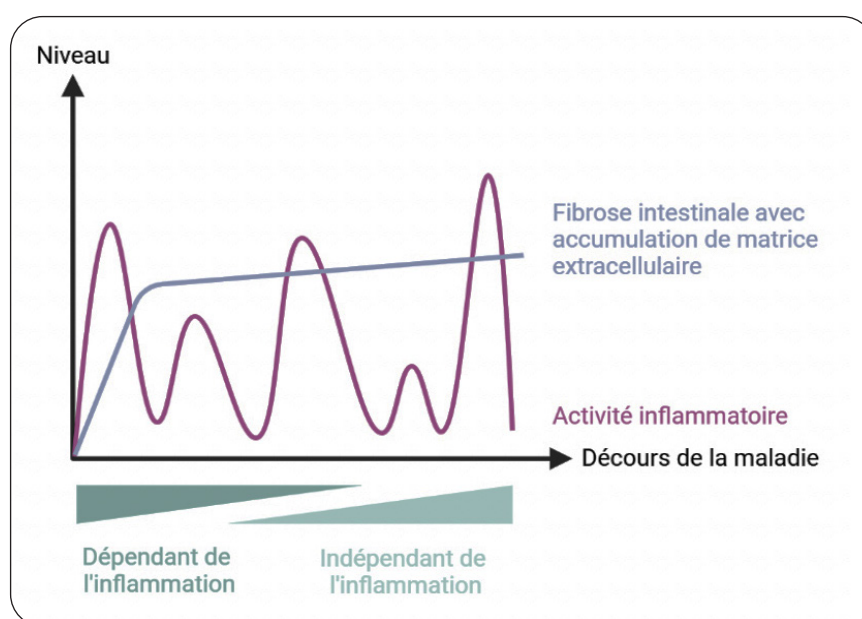
### PRÉVALENCE, FACTEURS PRÉDISPOSANTS ET DIAGNOSTIC

D'après les études de population, la plupart des patients atteints de maladie de Crohn présentent ce qu'on appelle un phénotype inflam-

matoire (c'est-à-dire qu'ils ne présentent ni sténose, ni abcès, ni fistule) au diagnostic et seulement 5 à 28 % présentent une maladie sténosante (19-21). Cependant, dans les 10 années suivant le diagnostic, 50 % des patients développent des sténoses (20, 22). Plus de 75 % nécessitent une résection chirurgicale au cours de l'évolution de leur maladie, généralement en raison d'une sténose dite « native » (23). Malgré l'intervention chirurgicale, le taux de récurrence reste élevé, et de nombreux patients doivent être pris en charge à nouveau pour une sténose récidivante au niveau du site d'anastomose, appelée alors « sténose anastomotique » (24).

Le fait que certains patients développent des sténoses très tôt dans l'évolution de la maladie ou récidivent même après une intervention, tandis que d'autres, parfois atteints d'une inflammation sévère, n'en présentent jamais, suggère l'existence de facteurs prédisposants (25, 26). Le **Tableau I** résume l'ensemble des facteurs cliniques, environnementaux, endoscopiques, génétiques et sérologiques impliqués (14, 19, 26, 27). Cependant, ces facteurs de risque ne sont pas exclusivement associés au développement d'une fibrosténose, mais sont plutôt prédictifs d'une évolution vers une forme « compliquée » ou « invalidante » de la maladie,

**Figure 1.** Progression de la charge fibrotique et de l'activité inflammatoire chez un patient atteint de la maladie de Crohn. Adaptée de (15)



Créée avec <https://BioRender.com>.

**Tableau I. Ensemble des facteurs cliniques, environnementaux, endoscopiques, génétiques et sérologiques identifiés comme des facteurs de risque potentiels du développement de la fibrose intestinale. Adaptée de (14, 24)**

Facteurs prédictifs de la maladie de Crohn fibrosténosante	
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge au diagnostic &lt; 40 ans</li> <li>• Nécessité de corticostéroïdes lors de la première poussée</li> <li>• Présence d'une atteinte périnéale au diagnostic</li> <li>• Atteinte grêle</li> <li>• Introduction précoce de l'azathioprine ou d'un anti-TNF</li> </ul>
Environnementaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabagisme</li> </ul>
Endoscopiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'ulcérations muqueuses profondes</li> </ul>
Génétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variants <i>NOD2/CARD15</i></li> <li>• MMP3</li> <li>• rs1363670</li> <li>• Présence accrue d'allèles à risque pour IBD5, DLG5, ATG16L1 et IL23R</li> </ul>
Sérologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'ASCA</li> <li>• Augmentation des molécules de la matrice extracellulaire (fibronectine, propeptides du collagène, laminine)</li> <li>• Présence de facteurs de croissance</li> </ul>

ASCA, anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae; IL23R, récepteur de l'interleukine 23; MMP3, métalloprotéinase matricielle 3.

incluant notamment la formation de sténoses (19, 26).

En l'absence de facteurs cliniques prédictifs spécifiques et d'outils diagnostiques précis pour identifier la fibrose intestinale, les sténoses sont généralement détectées soit lorsqu'elles deviennent symptomatiques, après qu'un rétrécissement critique de la lumière intestinale ait été atteint, soit de manière fortuite, lors d'une coloscopie ou d'un examen d'imagerie en coupe (25). Lorsque la sténose devient symptomatique, les patients présentent généralement des signes d'occlusion intestinale, tels que des douleurs abdominales de type crampes, des nausées, des vomissements, une impossibilité d'émettre des gaz ou des selles, ainsi qu'un ballonnement postprandial (28). L'apparition de ces symptômes conduit généralement à la réalisation d'un bilan diagnostique, soit par endoscopie, soit par imagerie en coupe (27, 29). L'endoscopie permet d'évaluer la sténose et l'inflammation locale, de déterminer si elle est franchissable ou non avec un colonoscope adulte, et, si nécessaire, de réaliser un geste thérapeutique simultané (tel que la dilatation endoscopique). Cependant, bien que cette technique soit particulièrement sensible pour détecter les anomalies de la muqueuse en surface, elle ne permet pas d'évaluer l'atteinte transmurale de la maladie. L'imagerie en coupe, incluant la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et, dans une moindre mesure, l'échographie, est plus appropriée pour

cette évaluation. La TDM présente une sensibilité de 89 % et une spécificité de 99 %, l'IRM une sensibilité de 89 % et une spécificité de 94 %, tandis que l'échographie, bien que légèrement moins performante, offre une sensibilité de 79 % et une spécificité de 92 % (27, 29). En plus d'évaluer le caractère transmural de la maladie, ces techniques d'imagerie permettent de mieux distinguer les composantes fibreuses et inflammatoires des sténoses, ce qui aide à orienter la stratégie thérapeutique de manière plus adaptée (30, 31), comme cela a été illustré récemment dans la revue pour ce qui concerne l'exploration des fistules, autres complications de la maladie de Crohn (32).

Les sténoses intestinales présentent généralement un profil mixte, associant des degrés variables d'inflammation et de fibrose. L'inflammation des sténoses comprend à la fois une composante aiguë (avec une infiltration neutrophilique, des ulcères, des abcès, des cryptes) et une composante chronique (33). La fibrose est caractérisée par une prolifération des couches musculaires lisses et un dépôt excessif de matrice extracellulaire, pouvant affecter toutes les couches de la paroi intestinale. De plus, le tissu adipeux mésentérique peut envahir le segment intestinal atteint, s'étendant depuis le bord anti-mésentérique et infiltrant la sous-séreuse jusqu'aux couches musculaires externes (34). Ce tissu adipeux, appelé «creeping fat», sécrète des médiateurs susceptibles d'affecter la paroi

intestinale et de contribuer à la formation des sténoses (34).

## MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Un acteur central de ce processus physiopathologique est le fibroblaste, qui s'accumule et se différencie en myofibroblaste activé. Ce dernier se caractérise par une augmentation de l'expression de l'«alpha-smooth muscle actin» ( $\alpha$ -SMA), un marqueur intracellulaire, et joue un rôle-clé dans la sécrétion de matrice extracellulaire (35). Alors que dans d'autres organes, les myofibroblastes producteurs de matrice extracellulaire proviennent principalement de quelques types cellulaires spécifiques, dans l'intestin, plusieurs cellules peuvent se transformer en myofibroblastes activés (25). Ces myofibroblastes activés, dans l'intestin, dérivent de différents types cellulaires : des cellules mésenchymateuses résidentes, telles que les fibroblastes, les myofibroblastes sous-épithéliaux et les cellules musculaires lisses; des cellules étoilées et des péricytes; des cellules souches mésenchymateuses d'origine médullaire, circulant dans le sang et pouvant se différencier en myofibroblastes; des cellules issues de la dédifférenciation des cellules épithéliales et endothéliales, via les processus de transition épithélio-mésenchymateuse et endothélio-mésenchymateuse (24, 36). Cette diversité d'origine cellulaire explique la complexité du processus fibrotique intestinal et sa régulation particulière par rapport à d'autres organes.

En situation d'homéostasie, la matrice extracellulaire est dégradée par les métalloprotéases matricielles, des enzymes qui régulent son renouvellement (37). Ces métalloprotéases matricielles peuvent être stimulées par le facteur de croissance des hépatocytes, connu pour son effet anti-fibrotique, et sont inhibées par les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (25). Dans la fibrose intestinale, cet équilibre est perturbé : certaines métalloprotéases matricielles voient leur expression diminuer, tandis que les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases sont surexprimés, favorisant ainsi une accumulation excessive de la matrice extracellulaire et la progression du processus fibrotique (38). Enfin, la matrice extracellulaire elle-même joue un rôle actif dans ce processus en agissant comme un réservoir de cytokines, chimiokines et facteurs pro-fibrotiques, qui stimulent les cellules productrices de matrice extracellulaire et entretiennent la fibrose (25).

## PRISE EN CHARGE DES STÉNOSES INTESTINALES À CE JOUR

La prise en charge des complications liées à la forme fibro-sténosante de la maladie de Crohn devrait idéalement faire l'objet d'une discussion au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Celle-ci devrait inclure des gastro-entérologues, des chirurgiens colorectaux, des radiologues, des anatomopathologistes et des diététiciens, afin d'évaluer conjointement les options thérapeutiques, qu'elles soient médicales, endoscopiques ou chirurgicales.

## TRAITEMENT MÉDICAL

L'efficacité du traitement médical dépend principalement de la proportion d'inflammation et de fibrose dans la sténose. En général, ce sont les sténoses inflammatoires liées à la maladie de Crohn qui répondent le mieux aux traitements médicamenteux. Bien que les corticostéroïdes puissent offrir une amélioration à court terme, ils n'apportent pas de bénéfice significatif sur l'évolution à long terme des patients atteints de sténoses (39). Les agents immunosuppresseurs, tels que les thiopurines, la cyclosporine et le méthotrexate, n'ont pas démontré d'efficacité pour réduire les complications intestinales de la maladie de Crohn ni pour limiter le recours à la chirurgie (39, 40). L'efficacité des anti-TNF (de l'anglais «anti-Tumor Necrosis Factor») chez les patients présentant des sténoses déjà constituées dans la maladie de Crohn reste un sujet de débat (18). Pour mieux définir leur rôle dans cette situation, le GETAID («Groupe d'Études Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif») a mené une étude prospective, CREOLE, afin d'identifier des facteurs prédictifs, cliniques et radiologiques, de la réponse à l'adalimumab (Humira®, un anti-TNF) dans les sténoses symptomatiques de l'intestin grêle (évaluées par entéro-IRM ou échographie avec contraste) (28). Parmi les critères prédictifs, on retrouvait : l'association avec un traitement immunosuppresseur, un score d'obstruction de la maladie de Crohn supérieur à 4, une durée des symptômes obstructifs depuis moins de 5 semaines, une longueur de sténose inférieure à 12 cm, un diamètre maximal de l'intestin grêle en amont de la sténose à l'entéro-IRM de 18-29 mm, un rehaussement marqué sur la séquence T1 pondérée tardive de l'entéro-IRM, l'absence de fistule intestinale (28). Les résultats ont montré que les patients présentant quatre critères prédictifs ou plus avaient 87 % de chances de succès à court terme avec le traitement anti-TNF. Bien que

les données soient limitées concernant l'efficacité des thérapies plus récentes, telles que le védolizumab (Entyvio®, un anti-intégrine  $\alpha 4\beta 7$ ), l'ustekinumab (Stelara®, bloquant la sous-unité p40 des interleukines 12 et 23), le risankizumab (Skyrizi®, un inhibiteur de la sous-unité p19 de l'interleukine 23), ou l'upadacitinib (Rinvoq, un Janus kinase inhibiteur) dans les sténoses (41), il est généralement admis que, quel que soit le traitement utilisé, celui-ci agit principalement sur l'inflammation. Ces traitements permettent donc de réduire l'inflammation associée à la sténose et d'atténuer les symptômes obstructifs. Cependant, ils n'ont pas d'effet direct sur la fibrose et ne permettent pas de résorber une sténose déjà formée (42).

Lorsque les symptômes ne sont pas soulagés par les traitements anti-inflammatoires utilisés dans la maladie de Crohn ou qu'ils réapparaissent rapidement après l'arrêt du traitement, une prise en charge interventionnelle doit être envisagée. Les options incluent le traitement endoscopique, la stricturoplastie ou la résection intestinale (14, 43). Le choix de la procédure dépend de plusieurs facteurs, notamment la localisation de la sténose, sa longueur, son degré d'angulation ainsi que la présence de complications associées (phlegmon, abcès, dysplasie). De plus, la préférence du patient est également prise en compte dans la décision thérapeutique (14, 43).

### TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

Le traitement endoscopique des sténoses associées à la maladie de Crohn repose sur plusieurs techniques, dont la dilatation endoscopique par ballonnet, l'injection intralésionnelle de corticostéroïdes ou d'anti-TNF, la mise en place de stents et la stricturotomie endoscopique. La dilatation par ballonnet est indiquée pour les sténoses courtes (< 5 cm), accessibles et sans complications (43-45). Elle est associée à un taux de succès technique de 89 % et un taux d'amélioration clinique de 80,8 %, bien que de nombreuses sténoses nécessitent des dilatations répétées ou une chirurgie à long terme. L'injection de corticostéroïdes dans les parois intestinales de la sténose après dilatation n'a pas démontré d'efficacité concluante (42), et l'injection d'anti-TNF reste à l'étude (46). Les stents métalliques auto-expansibles ont montré un certain succès (92 % de succès technique, 65 % d'efficacité clinique), mais leur usage est limité par un taux élevé de complications (67 %) (47). Les stents biodégradables représentent une alternative potentielle, mais les données restent limitées (48). Enfin, la

stricturotomie endoscopique à l'aide d'un couteau à aiguille apparaît prometteuse, avec un taux de succès immédiat de 100 %, mais son efficacité à long terme dépend fortement de l'expérience de l'opérateur et nécessite davantage d'études (49).

### TRAITEMENT CHIRURGICAL

Bien que l'avènement de nouveaux traitements médicamenteux et l'amélioration des techniques interventionnelles remettent régulièrement en question le rôle de la chirurgie, celle-ci demeure une option thérapeutique essentielle pour les sténoses intestinales réfractaires. Elle est indiquée après l'échec du traitement médical, de la dilatation endoscopique par ballonnet ou lorsque cette dernière ne peut être réalisée. Deux principales approches chirurgicales sont reconnues dans la prise en charge des sténoses liées à la maladie de Crohn : la résection intestinale et la stricturoplastie (50). La résection intestinale est recommandée pour les sténoses longues non accessibles à la dilatation endoscopique ou en cas de complications (fistule, abcès, phlegmon, dysplasie, tumeur maligne), ainsi que pour les sténoses coliques où le risque de cancer sous-jacent est plus élevé (41). Cependant, les risques de récurrences post-opératoires sont fréquents et ces résections successives peuvent, à long terme, entraîner un syndrome de l'intestin court (51). Il est donc essentiel de limiter autant que possible l'étendue des résections afin de préserver la fonction intestinale (19). La stricturoplastie, alternative à la résection intestinale, permet d'élargir la zone sténosée sans raccourcir l'intestin et est indiquée en cas de sténoses multiples, d'antécédents de résections étendues (> 100 cm), de récurrence précoce après chirurgie, de syndrome de l'intestin court ou de sténoses anastomotiques ou duodénales (52). Cependant, cette technique est contre-indiquée en présence de complications locales (abcès, fistule, perforation, saignement), en cas de suspicion de cancer ou encore chez les patients présentant un mauvais état nutritionnel, notamment une hypoalbuminémie sévère (52).

### ÉCHECS THÉRAPEUTIQUES

Bien que des progrès considérables aient été réalisés dans les traitements de la maladie de Crohn ces 25 dernières années, l'incidence des sténoses intestinales demeure stable. À ce jour, aucun traitement, qu'il soit anti-inflammatoire ou anti-fibrotique, ne permet de prévenir ou de traiter ces sténoses (en tout cas, la composante fibreuse) dans la maladie de Crohn (40, 43). En conséquence, les patients nécessitent souvent

des dilatations endoscopiques répétées ou des chirurgies successives, des interventions associées à une morbidité accrue, une altération de la qualité de vie et des coûts élevés pour le système de santé (53). L'évolution vers une forme sténosante de la maladie reste un défi clinique majeur et constitue un besoin thérapeutique encore insatisfait (27). Il est donc crucial de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la fibrogenèse intestinale afin de développer des traitements anti-fibrotiques efficaces, un enjeu de premier plan à l'échelle mondiale.

## FUTURS TRAITEMENTS POTENTIELS

Plusieurs traitements sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques. L'un des premiers traitements testés dans la fibrose intestinale était le spésolimab (Spevigo®), un anticorps sélectif bloquant l'activation de l'interleukine 36 (IL-36) (54). En l'absence d'amélioration clinique, l'étude a malheureusement été interrompue (54). Parmi les traitements actuellement à l'étude figurent les inhibiteurs de TL1A. Le tulisokibart (MK-7240), un anticorps monoclonal humanisé, de type IgG1 kappa, qui se lie à la cytokine 1A de type Tumor Necrosis Factor (TNF-TL1A), est actuellement en cours d'évaluation dans une étude de phase 3 dédié à la maladie de Crohn (NCT06430801). En bloquant l'interaction entre TL1A et son récepteur DR3, cet anticorps inhibe les réponses pro-inflammatoires des lymphocytes Th1 et Th17, tout en favorisant l'activité des lymphocytes T régulateurs, qui jouent un rôle clé dans le contrôle de l'inflammation. De plus, dans les modèles murins, ce mécanisme d'action a démontré une réduction significative de la fibrogenèse, suggérant un potentiel thérapeutique à la fois sur l'inflammation et la fibrose dans la maladie de Crohn. Un autre traitement de la même classe, le duvakitug (TEV-48574), présente des propriétés similaires, et est actuellement en cours d'évaluation dans une étude de phase 2 dans la maladie de Crohn (55). Enfin, l'AGMB-129 est une petite molécule administrée par voie orale, dont l'action est limitée au tractus gastro-intestinal. Elle agit en inhibant l'ALK5 (kinase du récepteur TGF- $\beta$ , le TGF- $\beta$  étant un des principaux facteurs pro-fibrosant). Son efficacité et sa sécurité chez les patients atteints de maladie de Crohn fibrosténosante sont actuellement évaluées dans un essai clinique de phase 2a (étude STENOVA, NCT05843578).

En complément des initiatives internationales, nous avons également mené, à l'Université de Liège, des recherches sur les traitements poten-

tiels de la fibrose intestinale. Au sein du GIGA («Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée»), nous avons étudié le rôle de l'épithélium intestinal, situé à l'interface entre l'hôte et le microbiote, dans le développement de cette fibrose. Pour explorer cette hypothèse, nous avons utilisé un microlaser afin d'isoler et analyser l'épithélium dans les zones sténosées et non sténosées. L'analyse différentielle des protéines exprimées a révélé une surexpression des protéines du stress du réticulum endoplasmique, notamment l'«Anterior Gradient Protein 2» (AGR2), impliquée dans le repliement des protéines intracellulaires (56). Récemment, nous avons établi une collaboration avec des chercheurs français (Institut des MICI - Groupe hospitalier Ambroise Paré Hartmann, Université de Rennes, Université de Bordeaux, Hôpital Beaujon) ainsi qu'avec la société Thabor, qui a développé un anticorps ciblant AGR2 (TH-009). Dans un modèle murin de fibrose, le traitement préventif et curatif par TH-009 a entraîné une réduction significative de la fibrose digestive et de l'épaisseur de la fibrose sous-muqueuse ( $p < 0,0001$ ). Cette diminution s'accompagnait d'une baisse de l'expression des gènes associés à la fibrose (collagen A1,  $\alpha$ -SMA, fibrinogène et TGF- $\beta$ ) (57). Ces résultats suggèrent que TH-009 ne se limite pas à une action anti-inflammatoire, mais pourrait également inverser la fibrose intestinale. Des études complémentaires sont en cours afin d'approfondir ces observations et d'évaluer le potentiel translationnel de ce traitement.

Parallèlement, une étude clinique pilote a été menée au CHU de Liège pour évaluer l'efficacité et la sécurité des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des sténoses intestinales chez les patients atteints de maladie de Crohn, en raison de leurs propriétés immunomodulatrices et anti-fibreuses (58). Après une seule injection de cellules souches, 50 % des patients ont présenté une augmentation du diamètre de la sténose. Bien que le traitement ait été bien toléré, certains patients ont développé des occlusions lors du suivi, suggérant une efficacité limitée (58). Un essai clinique randomisé (NCT06317818) est actuellement en cours au CHU de Liège afin d'évaluer l'association des cellules souches mésenchymateuses avec la dilatation endoscopique par ballonnet. Cette approche est comparée à une dilatation endoscopique associée à un placebo, dans le but de déterminer si cette combinaison innovante permet d'améliorer l'évolution des sténoses.

## CONCLUSION

Malgré les progrès thérapeutiques dans la maladie de Crohn, la prise en charge des sténoses intestinales reste un défi majeur en raison de l'absence de traitements capables d'inverser la fibrose. À ce jour, les options disponibles visent principalement à contrôler l'inflammation, mais ne permettent pas d'empêcher la progression des sténoses ni d'éviter le recours à des interventions endoscopiques ou chirurgicales répétées. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de traitements anti-fibrotiques spécifiques représentent donc un besoin médical urgent. Plusieurs approches prometteuses sont actuellement en cours d'évaluation, notamment les inhibiteurs de TL1A, les inhibiteurs d'ALK5, les cellules souches mésenchymateuses ou encore les thérapies ciblant AGR2. L'avenir de la prise en charge des sténoses intestinales repose sur ces avancées, qui pourraient enfin permettre une stratégie thérapeutique à la fois préventive et curative, réduisant ainsi le recours aux interventions invasives et améliorant la qualité de vie des patients.

## BIBLIOGRAPHIE

- Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:1430-8.
- Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:31-6.
- Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;**139**:1147-55.
- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al.; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:3-25
- Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;**126**:1518-32.
- Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut* 2014;**63**:423-32.
- Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;**9**:353-9.
- Hedin CR, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for research, diagnosis, and therapy. *J Crohns Colitis* 2019;**13**:541-54.
- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;**122**:875-80.
- Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011;**4**:53-61.
- Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, et al. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;**102**:439-48.
- Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease - Current knowledge and future perspectives. *J Crohns Colitis* 2008;**2**:279-90.
- Rieder F, Bettenworth D, Imai J, Inagaki Y. Intestinal fibrosis and liver fibrosis: consequences of chronic inflammation or independent pathophysiology? *Inflamm Intest Dis* 2016;**1**:41-49.
- Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;**152**:340-50.e6.
- Rieder F, Mukherjee PK, Massey WJ, et al. Fibrosis in IBD: from pathogenesis to therapeutic targets. *Gut* 2024;**73**:854-66.
- Specia S, Giusti I, Rieder F, Latella G. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World J Gastroenterol* 2012;**18**:3635-61.
- Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012;**18**:1028-40.
- Latella G, Di Gregorio J, Flati V, et al. Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD. *Scand J Gastroenterol* 2015;**50**:53-65.
- Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013;**62**:1072-84.
- Cosnes J, Cattani S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;**8**:244-50.
- Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis* 2005;**37**:247-53.
- Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;**49**:777-82.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;**140**:1785-94.e4.
- Latella G, Sferra R, Specia S, et al. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;**17**:1283-304.
- Latella G, Rogler G, Bamias G, et al. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): Pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD. *J Crohns Colitis* 2014;**8**:1147-65.
- Rieder F, Lawrance IC, Leite A, Sans M. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:2000-7.
- Crespi M, Dulbecco P, De Ceglie A, Conio M. Strictures in Crohn's disease: from pathophysiology to treatment. *Dig Dis Sci* 2020;**65**:1904-16.
- Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. GETAID CREOLE Study Group. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut* 2018;**67**:53-60.
- Panéés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**34**:125-45.
- Quencer KB, Nimkin K, Mino-Kenudson M, Gee MS. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn's disease: Prospective evaluation of MR-E and CT-E. *Abdom Imaging* 2013;**38**:705-13.
- D'Incà R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;**7**:151-61.
- Meunier P, Reenaers C, Van Kemseke C, et al. Comment j'explore ... les fistules ano-périnéales en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). *Rev Med Liege* 2025;**80**:130-6.

33. Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, et al. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009;**252**:712-20.
34. Mao R, Kurada S, Gordon IO, et al. The mesenteric fat and intestinal muscle interface: creeping fat influencing stricture formation in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;**25**:421-6.
35. Pohlers D, Brenmoehl J, Löffler I, et al. TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints. *Biochim Biophys Acta* 2009;**1792**:746-56.
36. Fiocchi C, Kay Lund P. Themes in fibrosis and gastrointestinal inflammation. Vol. 300, American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;**300**:G677-83.
37. Lakatos G, Hritz I, Varga MZ, et al. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2012;**30**:289-95.
38. Clutterbuck A, Asplin K, Harris P, et al. Targeting matrix metalloproteinases in inflammatory conditions. *Curr Drug Targets* 2009;**10**:1245-54.
39. Schulberg JD, Wright EK, Holt BA, et al. Efficacy of drug and endoscopic treatment of Crohn's disease strictures: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;**36**:344-61.
40. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;**54**:237-41.
41. Lu C, Baraty B, Lee Robertson H, et al. Stenosis Therapy and Research (STAR) Consortium. Systematic review: medical therapy for fibrotic Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;**51**:1233-46.
42. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**25**:3-12.
43. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrotic Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;**10**:873-85.
44. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilatation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;**23**:133-42.
45. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;**42**:1137-48.
46. Swaminath A, Lichtiger S. Dilatation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;**14**:213-6.
47. Loras C, Pérez-Roldan F, Gornals JB, et al. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**36**:833-9.
48. Rejchrt S, Kopacova M, Brozik J, Bures J. Biodegradable stents for the treatment of benign stenoses of the small and large intestines. *Endoscopy* 2011;**43**:911-7.
49. Lan N, Shen B. Endoscopic Stricturectomy with needle knife in the treatment of strictures from inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;**23**:502-13.
50. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010;**59**:320-4.
51. Thompson JS, Iyer KR, DiBaise JK, et al. Short bowel syndrome and Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2003;**7**:1069-72.
52. Jobanputra S, Weiss EG. Strictureplasty. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;**20**:294-302.
53. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;**117**:49-57.
54. Biospace. Boehringer Ingelheim forges second IBD-related collaboration with BiomX, shuts down phase II study. Biospace; 2024 [cited 25-02-2025]. Available from: <https://www.biospace.com/boehringer-ingelheim-forges-second-ibd-related-collaboration-with-biomx-shuts-down-phase-ii-study>
55. Merck. Merck to present new long-term data for tolimonibart (MK-7240), an investigational anti-TL1A monoclonal antibody in inflammatory bowel disease at UEG Week 2024 [cited 25-02-2025]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-to-present-new-long-term-data-for-tolimonibart-mk-7240-an-investigational-anti-tl1a-monoclonal-antibody-in-inflammatory-bowel-disease-at-ueg-week-2024/>
56. Vieujean S, Hu S, Bequet E, et al. Potential role of epithelial endoplasmic reticulum stress and anterior gradient protein 2 homologue in Crohn's disease fibrosis. *J Crohns Colitis* 2021;**15**:1737-50.
57. Tretón X, Beq S, Lhomond S, et al. DOP076 Translational and preclinical study validating anterior gradient 2 as a novel epithelial therapeutic target in Inflammatory Bowel Disease (IBD) involved in inflammation, fibrosis, and intestinal barrier integrity. *J Crohns Colitis* 2025;**19**(Suppl1):i225.
58. Vieujean S, Loly JP, Boutaffala L, et al. Mesenchymal stem cell injection in Crohn's disease strictures: a Phase I-II clinical study. *J Crohns Colitis* 2022;**16**:506-10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Vieujean S, service de Gastro-entérologie, hépatologie, oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.  
Email : [s.vieujean@chuliege.be](mailto:s.vieujean@chuliege.be)