

Modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (ozanimod et étrasimod)

L'ozanimod et l'étrasimod inhibent l'action des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR), localisés dans les ganglions lymphatiques. Par conséquent, les lymphocytes (un type de globules blancs) ne peuvent plus quitter les ganglions lymphatiques. Dans les MICI, l'ozanimod et l'étrasimod réduit donc la migration des lymphocytes vers les intestins.

Que sont les modulateurs des récepteurs S1P ?

Les modulateurs des récepteurs S1P sont des médicaments qui agissent sur le S1PR.

La sphingosine-1-phosphate (S1P) est un lipide qui joue un rôle régulateur important dans l'inflammation, la formation des vaisseaux sanguins, la perméabilité des vaisseaux sanguins, le développement du cerveau et du cœur, ainsi que dans la prolifération, la survie, l'invasion et la migration des cellules tumorales. S1P peut contrôler de nombreux processus via le S1PR.

Les S1PR sont une classe de récepteurs. Il existe cinq sous-types : S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4 et S1PR5.

Un rôle bien étudié du S1PR est la régulation de la mobilisation de certains lymphocytes (lymphocytes T ou lymphocytes B). Par conséquent, ils jouent un rôle important dans notre immunité acquise. Des médicaments comme l'ozanimod et l'étrasimod qui agissent sur ce S1PR sont donc intéressants dans le traitement des maladies auto-immunes ou à médiation immunitaire.

Les S1PR sont présents dans tout le corps humain. Chaque sous-type de récepteur a sa propre spécificité cellulaire, mais ils se trouvent principalement sur les lymphocytes.

S1PR1, 2 et 3 sont omniprésents. S1PR4 et 5, en revanche, sont moins répandus. S1PR4 principalement exprimé dans les cellules des lymphatiques et hématopoïétiques. S1PR5, quant à lui, est principalement exprimé dans la substance blanche du système nerveux central et de la rate.

L'ozanimod se lie sélectivement à deux des cinq récepteurs de S1P, à savoir S1PR1 et S1PR5. L'étrasimod se lie sélectivement à trois des cinq récepteurs de S1P, à savoir S1PR1, S1PR4 et S1PR5. Cela garantit que les lymphocytes T sont retenus dans les ganglions lymphatiques et provoquent ainsi moins d'inflammation dans les intestins.

Comment les modulateurs des récepteurs S1P sont-ils administrés ?

Comme il s'agit de petites molécules, elles peuvent être prises par voie orale (par voie orale, sous forme de comprimés). Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Dans le cas de l'ozanimod, la posologie est augmentée selon le schéma progressif suivant :

- Jours 1 à 4 : un comprimé de 0,23 milligramme une fois par jour
- Jours 5 à 7 : un comprimé de 0,46 milligramme une fois par jour
- À partir du 8e jour : un comprimé de 0,92 milligramme une fois par jour

Le même schéma d'escalade de dose décrit ci-dessus doit être répété si le traitement a été interrompu (toujours en consultation avec le médecin traitant) au cours des 14 premiers jours de traitement, plus de 1 semaine au cours de la 3e semaine de traitement ou plus de 2 semaines après la dose d'entretien. Si l'interruption du traitement est plus courte que celle indiquée ci-dessus, le traitement doit être poursuivi comme prévu avec la dose suivante.

En ce qui concerne l'étrasimod, la posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour. Il n'est donc pas nécessaire de suivre un calendrier de doses. Il est recommandé de prendre de l'étrasimod avec de la nourriture pendant les trois premiers jours afin de réduire les effets potentiels de réduction de la fréquence cardiaque. Après cela, l'étrasimod peut être pris avec ou sans nourriture. Si le traitement est interrompu, il peut être recommencé à la dose normale. Les trois premières doses sont ensuite prises de préférence avec de la nourriture.

Quels patients peuvent être traités par ozanimod ?

En Belgique, le traitement par ozanimod ne peut en principe être initié que chez les patients adultes, atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée à sévère, et seulement si le patient a été traité pendant au moins 2 mois avec un médicament biologique (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab ou mirikizumab) ou avec une spécialité à base de tofacitinib, filgotinib ou upadacitinib, sans effet suffisant ou avec des effets secondaires notables.

Quels patients peuvent être traités par l'étrasimod ?

En Belgique, le traitement par étrasimod peut être commencé chez les patients, à partir de 16 ans, atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée à sévère. Les patients atteints de colite ulcéreuse peuvent être traités par l'étrasimod en « première intention », c'est-à-dire dès que le traitement conventionnel d'au moins 3 mois par aminosalicylates et corticoïdes est terminé, sauf s'il existe une intolérance ou une contre-indication établie et documentée à ces traitements.

Quelles sont les précautions à prendre lorsque l'on commence à utiliser des modulateurs des récepteurs S1P ?

Dépistage de la tuberculose

Il n'y a aucune obligation légale d'exclure toute infection tuberculeuse antérieure avant d'initier un modulateur du récepteur S1P.

Prise de sang exploratoire

Une formule sanguine complète récente, y compris la numération des lymphocytes et les valeurs hépatiques, doit être obtenue avant le traitement par un modulateur du récepteur S1P. Il est également recommandé de vérifier périodiquement l'ensemble de la numération globulaire pendant le traitement. Dans le cas d'un nombre absolu de lymphocytes $<0,2 \times 10^9/L$, si cela est confirmé, le traitement par le modulateur du récepteur S1P doit être interrompu jusqu'à ce que la valeur atteigne $>0,5 \times 10^9/L$. Des élévations des aminotransférases peuvent survenir chez les patients recevant un modulateur du récepteur S1P. Le traitement par le modulateur du récepteur S1P doit être interrompu si des lésions hépatiques importantes sont confirmées (par exemple, lorsque l'alanine aminotransférase est supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale et que la bilirubine totale est plus de deux fois supérieure à la limite supérieure de la normale).

Bilan cardiovasculaire

Il est recommandé de faire un électrocardiogramme avant de commencer un modulateur du récepteur S1P. En effet, la prise d'un modulateur du récepteur S1P est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents ou la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type II (Mobitz de type II) ou d'un bloc AV du troisième degré ou d'un syndrome des sinus malades, sauf si le patient porte un stimulateur cardiaque fonctionnel.

L'ozanimod et l'étrasimod sont également contre-indiqués chez les patients **qui ont subi un** infarctus du myocarde (IM), une angine de poitrine instable, un accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la New York Heart Association (NYHA) au cours des 6 derniers mois.

Vaccinations

Avant de commencer un traitement immunosuppresseur (thérapies biologiques ou petites molécules) contre les MICI, il est recommandé de prendre rendez-vous réaliser les vaccins suivants : la vaccination contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, les oreillons/la rougeole/la rubéole et le pneumocoque (si cela n'a pas été fait dans le passé). Une vaccination contre l'herpès-zona peut être envisagée en consultation avec le médecin traitant, en fonction du profil de risque personnel du patient.

Le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un « rappel » quinquennal du vaccin antipneumococcique. Les vaccins COVID-19 disponibles sont sûrs et recommandés.

Les patients qui sont déjà sous traitement immunosuppresseur ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués.

En pratique, il s'agit principalement du vaccin contre les oreillons/rougeole/rubéole et du vaccin contre la fièvre jaune.

Cependant, la majorité des vaccins disponibles sont des « vaccins inactivés », qui peuvent être administrés sans problème aux patients sous traitement continu.

Pour un aperçu des vaccinations sûres, appropriées et pertinentes, veuillez-vous référer à la notice de vaccination disponible sur le site web du BIRD.

Quels sont les effets secondaires possibles des modulateurs des récepteurs S1P ?

Infections

Les patients sous ozanimod et étrasimod peuvent être plus sensibles à certaines infections. Si des infections surviennent pendant le traitement avec un modulateur du récepteur S1P, il s'agit généralement d'infections bénignes. Des infections au niveau des voies respiratoires supérieures sont principalement observées. S'il y a des signes ou des symptômes qui peuvent être compatibles avec une infection, le traitement par le modulateur du récepteur S1P peut parfois être interrompu pendant une courte période par le médecin traitant.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Une LEMP a été rapportée après un traitement par des modulateurs des récepteurs S1P chez des patients atteints de sclérose en plaques. Il s'agit d'une infection cérébrale rare qui peut entraîner une invalidité grave ou la mort. Les symptômes de la LEMP ressemblent à ceux de la sclérose en plaques (faiblesse progressive d'un côté du corps, modifications de la vision et/ou de la pensée, parfois modifications du caractère). En cas de suspicion de LEMP, le traitement avec le modulateur du récepteur S1P pertinent sera interrompu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)

Des troubles soudains de maux de tête sévères, de confusion ou de convulsions (convulsions) et des problèmes de vision peuvent résulter du PRES. Le traitement par le modulateur du récepteur S1P doit alors être arrêté immédiatement.

Œdème maculaire

En cas de troubles de la vision, un contrôle ophtalmologique est indiqué. Les patients ayant des antécédents de diabète sucré, d'uvéïte ou de maladie rétinienne sont plus susceptibles de développer un œdème maculaire, et un examen ophtalmologique est recommandé avant l'initiation et régulièrement pendant le traitement. En cas d'œdème maculaire, le modulateur du récepteur S1P doit être (temporairement) arrêté.

Zone ou Herpès

Il existe un risque accru d'infection par le virus herpès-zona ou réactivation de celui-ci pendant le traitement par ozanimod ou étrasimod. Dans la majorité des cas, elle est cependant bénigne. Le traitement par le modulateur du récepteur S1P peut alors être interrompu pendant une courte période par le médecin traitant. Une vaccination préventive peut être envisagée.

Risque cardiovasculaire

Chez les patients présentant des troubles cardiaques (rythme) préexistants, une surveillance est recommandée lors de l'administration de la première dose du modulateur du récepteur S1P. L'utilisation d'un modulateur du récepteur S1P peut entraîner des réductions temporaires de la fréquence cardiaque et du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

En raison du potentiel d'effets additifs sur la réduction de la fréquence cardiaque, il faut faire preuve de prudence lors du réglage du modulateur du récepteur S1P chez les patients traités par un bêta-bloquant ou un bloqueur calcique. Le traitement par des bêta-bloquants et des inhibiteurs calciques peut être initié chez les patients traités avec des doses stables du modulateur du récepteur S1P.

Chez les patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque (>6 mois auparavant), d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension non contrôlée, d'apnée du sommeil non traitée, de bradycardie symptomatique, de temps d'intervalle QT significativement prolongé ou chez les patients prenant des médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol), un cardiologue doit être consulté avant d'initier le modulateur du récepteur S1P.

L'ozanimod et l'étrasimod peuvent entraîner une augmentation de la pression artérielle. Il est donc important de surveiller la tension artérielle du patient pendant le traitement.

Malignités

L'effet immunosuppresseur peut théoriquement augmenter le risque de tumeurs malignes, y compris les tumeurs cutanées. Un cancer de la peau, y compris le mélanome, a été signalé lors d'un traitement par d'autres modulateurs de S1PR. En raison du risque de tumeurs cutanées malignes, les patients doivent se protéger de la lumière du soleil pendant le traitement et ne doivent pas recevoir de photothérapie par rayonnement UV-B ou PUVA. Les études ne montrent pas de risque accru de développer d'autres tumeurs malignes pendant le traitement avec des modulateurs des récepteurs S1P.

Effets sur la respiration

Une diminution de la fonction pulmonaire a été observée chez les patients traités avec des modulateurs du récepteur S1P. L'étrasimod et l'ozanimod doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une maladie respiratoire grave (par exemple, fibrose pulmonaire, asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive).

Situations particulières

Grossesse et allaitement

L'utilisation d'un modulateur du récepteur S1P pendant la grossesse et l'allaitement est contre-indiquée.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

Dans le cas de l'ozanimod, il est recommandé aux patients atteints d'insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) de suivre le schéma posologique progressif de 7 jours, puis de prendre 0,92 mg tous les deux jours. L'étrasimod peut être pris en toute sécurité à la dose normale. Les modulateurs du récepteur S1P n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ne doivent pas être traités avec un modulateur du récepteur S1P.

Association avec d'autres médicaments à médiation immunitaire

Les modulateurs des récepteurs S1P ne doivent pas être pris en concomitance avec des immunomodulateurs ou des produits biologiques. Dans les études, l'administration concomitante de corticostéroïdes n'a pas affecté l'innocuité et l'effet des modulateurs des récepteurs S1P, mais les données à long terme ne sont pas disponibles.

Conditions de remboursement

L'ozanimod est remboursé pour les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée à sévère et si le patient a été traité pendant au moins 2 mois par un médicament biologique (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab ou mirikizumab) ou par une spécialité à base de tofacitinib, de filgotinib ou d'upadacitinib, sans effet suffisant ou avec des effets indésirables en conséquence.

L'étrasimod est remboursé pour les patients âgés d'au moins 16 ans et atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée à sévère. Les patients atteints de colite ulcéreuse peuvent être traités par l'étrasimod en « première intention », c'est-à-dire dès que le traitement conventionnel d'au moins 3 mois par aminosalicyles et corticoïdes est terminé, sauf s'il existe une intolérance ou une contre-indication établie et documentée à ces traitements.