

l'AUTEUR: Dr. Clara Caenepeel

DATE: novembre 2023

Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (ozanimod)

L'ozanimod se lie aux récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR), présents dans les ganglions lymphatiques (les récepteurs sont alors internalisés dans la cellule et deviennent inactifs). Cela empêche les lymphocytes (un type de globules blancs) de sortir des ganglions lymphatiques et donc de migrer vers les intestins.

Que sont les modulateurs du récepteur S1P ?

Les modulateurs du récepteur 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 et la perméabilité de ceux-ci, le développement du cerveau et du cœur, le développement du cancer et des métastases. Le S1P peut contrôler de nombreuses processus par l'intermédiaire du S1PR.

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

Un rôle bien étudié de la S1PR est la modulation du trafic des lymphocytes T. Les S1PR jouent donc un rôle important dans notre immunité. Les médicaments tels que l'ozanimod qui agissent sur cette S1PR sont donc intéressants pour 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 on les trouve principalement sur les leucocytes.

Les S1PR1, 2 et 3 sont omniprésents. Par contraste, les S1PR4 et 5 sont moins répandus. Les S1PR4 se trouvent principalement dans les tissus lymphoïdes et hématopoïétiques. En revanche, les S1PR5 sont principalement localisés dans la substance blanche du système nerveux central et dans la rate. Par conséquent, les modulateurs des récepteurs S1P sont connus depuis un certain temps pour le traitement de la sclérose en plaques.

L'ozanimod se lie sélectivement à deux des cinq récepteurs de S1P, à savoir S1P1 et S1P5. Il entraîne la retenue des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques et diminue, par voie de conséquence, l'inflammation intestinale.

En Belgique, un modulateur du récepteur S1P est actuellement remboursé dans le traitement de la colite ulcéreuse: l'ozanimod.

Comment ozanimod est-il administré?

Ozanimod est une petite molécule qui peut donc être prise par voie orale (sous forme de comprimés). Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

La dose doit être majorée progressivement (semaine dite de « titration »). Le schéma à suivre est le suivant :

- Jour 1 à 4 : un comprimé de 0,23 mg une fois par jour.
- Du jour 5 au jour 7: un comprimé de 0,46 mg une fois par jour.
- À partir du jour 8 : un comprimé de 0,92 mg une fois par jour.

Le même schéma d'augmentation de la dose que celui décrit ci-dessus doit être répété lorsque le traitement est interrompu (toujours en concertation avec le médecin traitant) :

- Un jour ou plus au cours des 14 premiers jours de traitement
- Plus d'une semaine au cours de la troisième semaine de traitement
- Ou plus de deux semaines après l'administration de la dose de maintenance.

Si l'interruption de traitement est plus courte que celles indiquées ci-dessus, le traitement doit être poursuivi comme prévu.

Quels patients peuvent être traités avec des modulateurs S1PR?

En principe, le traitement par ozanimod ne peut être initié en Belgique que chez les patients atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique modérée à sévère et si le patient a été traité pendant au moins 2 mois par un médicament biologique (infliximab ou adalimumab ou golimumab ou vedolizumab ou ustekinumab) ou par une spécialité à base de tofacitinib ou de filgotinib, qui n'a pas eu d'effet suffisant ou qui a entraîné des effets secondaires.

Quelles sont les précautions à prendre lors de l'initiation d'un modulateur S1PR?

Dépistage de la tuberculose

Il n'y a pas d'obligation *légale* d'exclure une infection tuberculeuse antérieure avant de commencer à prendre de l'ozanimod.

Suivi cardiologique

Un électrocardiogramme est recommandé avant de commencer l'ozanimod. En effet, la prise d'ozanimod est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents ou la présence d'un bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré, un bloc sino-atrial ou une maladie du sinus, à l'exception des patients avec un pacemaker fonctionnel.

L'ozanimod est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, une symptomatologie d'angor instable, d'accident vasculaire cérébral, d'attaque ischémique

transitoire, un épisode de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association au cours des 6 derniers mois.

Suivi ophtalmologique

Les patients ayant des antécédents de diabète, uvéites ou de maladie rétinienne sont plus susceptibles de présenter un œdème maculaire, et un examen ophtalmologique est recommandé avant le début du traitement et régulièrement au cours du traitement.

Vaccinations

Avant le début du traitement par ozanimod, il est recommandé de se faire vacciner contre le virus de l'hépatite B, le tétanos, la rougeole et les maladies pneumococciques, si cela n'a pas déjà été fait dans le passé. La vaccination contre le virus de la Varicelle et du zona (VZV) peut être envisagé en consultation avec le médecin traitant, et ce en fonction du profil de risque personnel du patient.

Quels sont les effets secondaires possible de l'Ozanimod?

Infections

Les patients traités par ozanimod peuvent être plus sensibles à certaines infections. En pratique, si des infections surviennent pendant le traitement par ozanimod, il s'agit généralement d'infections bénignes. On observe principalement des infections au niveau des voies respiratoires supérieures. En cas de plaintes ou de symptômes compatibles avec une infection, le traitement par ozanimod peut être interrompu brièvement par le médecin traitant.

Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été rapportés après un traitement par ozanimod. Il s'agit d'une infection cérébrale très rare pouvant entraîner un handicap sévère ou le décès. Les symptômes de la LEMP ressemblent à ceux de la sclérose en plaques (faiblesse progressive d'un côté du corps, troubles de la vision et/ou la pensée, parfois des changements de caractère). En cas de suspicion de LEMP, le traitement par ozanimod doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des symptômes soudains de maux de tête sévères, de confusion ou de crises d'épilepsie et des problèmes de vision peuvent résulter d'un SEPR. Le traitement par ozanimod doit alors être arrêté immédiatement.

Zona

Il existe un risque augmenté de zona (à la suite de la (ré)activation de l'herpès zoster) pendant le traitement par ozanimod. La plupart des cas sont bénins. Le traitement par ozanimod peut parfois être interrompu brièvement par le médecin traitant. Une vaccination préventive peut être considérée (voir ci-

dessus).

Risque cardiovasculaire

Chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque connus (préexistants), une surveillance est recommandée lors de l'administration de la première dose d'ozanimod. Le début de l'ozanimod peut entraîner des réductions temporaires de la fréquence cardiaque. Par conséquent, la semaine de « titration » doit être suivie comme indiqué ci-dessus.

Chez les patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'hypertension non contrôlée, d'apnée du sommeil non traitée, de bradycardie symptomatique, d'allongement de l'intervalle QT significatif ou chez les patients prenant des antiarythmiques, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques, un cardiologue doit être consulté avant l'initiation de l'ozanimod.

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

Maladies tumorales

L'effet immunosuppresseur peut théoriquement augmenter le risque de cancers, y compris les tumeurs cutanées. Des cas de cancers de la peau, y compris de mélanome, ont été rapportés au cours d'un traitement par d'autres modulateurs de S1PR. Des cas de carcinome basocellulaire ont été rapportés avec l'ozanimod. 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 avec des rayons UV-B ou de la PUVA. Les études ne montrent pas d'augmentation du risque d'autres tumeurs malignes pendant le traitement par ozanimod.

Situations particulières

Grossesse et allaitement

L'utilisation d'ozanimod pendant la grossesse et l'allaitement est contre-indiquée.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Il est recommandé aux patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh) de suivre la semaine de « titration » sur 7 jours et de prendre ensuite 0,92 mg tous les deux jours. L'ozanimod n'a pas été évalué 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 par ozanimod.

L'association avec d'autres médicaments immunomodulateurs

L'ozanimod ne doit pas être pris en même temps que des immunomodulateurs ou des produits

biologiques. Dans des études, la prise concomitante de corticostéroïdes n'a pas semblé affecter la sécurité et l'effet de l'ozanimod, mais aucune donnée à long terme n'est disponible à ce sujet.

Vaccinations pendant le traitement avec les modulateurs S1PR

Les patients traités par ozanimod ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués. En pratique, cela concerne principalement le vaccin contre la rougeole et le vaccin contre la fièvre jaune. Certains vaccins contre l'herpès zoster sont également des vaccins vivants. Cependant, la plupart des vaccins disponibles sont des "vaccins inactivés", qui peuvent être administrés sans problème aux patients traités par ozanimod. Par exemple, le vaccin annuel contre la grippe est fortement recommandé, ainsi qu'un "rappel" tous les cinq ans du vaccin antipneumococcique. Les vaccins disponibles contre le covid-19 peuvent également être administrés en toute sécurité (et sont recommandés) pendant le traitement par ozanimod. Si la vaccination contre le zona est envisagée pendant le traitement par ozanimod, le vaccin "inactivé" (Shingrix®) doit être choisi.

Conditions de remboursement

L'ozanimod sera remboursé pour les patients atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique modérée à sévère active et si le patient a été traité pendant au moins 2 mois avec un médicament biologique (infliximab ou adalimumab ou golimumab ou vedolizumab ou ustekinumab) ou avec une spécialité à base de tofacitinib ou de filgotinib.