

## AARON HASS, M.D.



Le Dr Aaron Hass effectue une première année de recherche en gastro-entérologie à l'Université de Montréal. Il est titulaire d'une maîtrise en sciences médicales fondamentales de l'Université Saint-Georges de Grenade. Il a achevé ses études de médecine et accompli sa résidence en médecine interne à l'Université McGill. Il s'intéresse tout particulièrement aux maladies inflammatoires de l'intestin.

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

## LAETITIA AMAR, M.D.



La Dre Amar effectue une première année de recherche en gastro-entérologie à l'Université de Montréal. Elle a achevé ses études de médecine à l'Université McGill en 2021 et sa résidence en médecine interne à l'Université de Montréal en 2024.

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

## ROBERT BATTAT, M.D., FRCPC



Le Dr Robert Battat en maladies inflammatoires de l'intestin, spécialisé dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il occupe un poste de médecin traitant et de scientifique au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Le Dr Battat a commencé sa carrière en tant que clinicien-chercheur à l'école Weill Cornell Medicine et est aujourd'hui directeur du Centre d'excellence clinique et de recherche translationnelle sur les maladies inflammatoires de l'intestin (CETRI) au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), au Québec, Canada. Le Dr Battat a obtenu son diplôme de médecine et accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université McGill de Montréal, au Canada. Il a également bénéficié d'une bourse de recherche clinique en gastro-entérologie dans la même université. Il a ensuite obtenu une bourse de recherche clinique sur les maladies inflammatoires de l'intestin, octroyée par l'Université de Californie à San Diego et Roberts Clinical Trials (Alimentiv). Le Dr Battat s'intéresse particulièrement à l'approche multiomique de patients à haut risque atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Il a publié de nombreux articles scientifiques sur ce sujet, notamment des articles sur les effets métaboliques des acides biliaires sur le microbiome et sur la transcriptomique spatiale dans le contexte postopératoire de la maladie de Crohn, sur la surveillance thérapeutique des médicaments et les interactions pharmacocinétiques des médicaments biologiques, ainsi que sur la détermination des profils inflammatoires multiomiques dans la colite ulcéreuse grave en phase aiguë à l'aide de robustes données endoscopiques et histologiques. Le Dr Battat est examinateur pour plus de vingt revues scientifiques, membre de plusieurs comités de rédaction, notamment des lignes directrices de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il a donné des conférences sur les maladies inflammatoires de l'intestin à l'occasion de congrès nationaux et internationaux. Le Dr Battat est spécialiste de la conduite d'études cliniques et de la prise en charge de patients atteints de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse, encore au stade précoce de la maladie ou ayant déjà reçu divers traitements ou subi plusieurs interventions chirurgicales.

**Affiliations de l'auteur :** Division de gastro-entérologie, département de médecine, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada.

# MODULATEURS DE S1PR DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA COLITE ULCÉREUSE : CONSIDÉRATIONS POUR LA PRATIQUE

## PRINCIPAUX POINTS À RETENIR :

- Les données étayent l'efficacité thérapeutique des modulateurs de S1PR pour la prise en charge des patients atteints de CU modérée à grave.
- Ce sont des traitements sûrs, non immunogènes, administrés une fois par jour par voie orale.
- Davantage d'études comparatives directes sont nécessaires pour donner une place optimale aux modulateurs de S1PR dans l'algorithme de traitement de la CU.

## Introduction

Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR) sont de nouveaux médicaments oraux à petites molécules qui offrent un profil unique par rapport à d'autres traitements avancés de la colite ulcéreuse (CU), notamment une administration par voie orale, des profils pharmacocinétiques linéaires, une immunogénicité réduite et de faibles coûts associés à la fabrication.<sup>1</sup>

L'activation des récepteurs S1P couplés aux protéines G joue un rôle inflammatoire dans la CU en favorisant la migration des lymphocytes vers la circulation et la muqueuse colique à partir des organes lymphoïdes. Les modulateurs de S1PR induisent l'internalisation et la dégradation de ces récepteurs, ce qui diminue l'inflammation. L'ozanimod a été le premier modulateur de S1PR approuvé pour le traitement de la CU évolutive modérée à grave et il est également approuvé pour la sclérose en plaques. Plus récemment, un deuxième agent, l'étrasimod, a été approuvé pour la CU. L'étrasimod agit sur différents sous-types de S1PR afin d'éviter les effets vasculaires et cardiaques hors cible. Il n'est pas lié à un schéma d'augmentation graduelle de la dose lors de l'instauration. Il présente une demi-vie plus courte et une moindre propension aux interactions médicamenteuses. Cet article présente un résumé des études cliniques et des données en situation réelle. Il fournit également des conseils sur les utilisations cliniques des modulateurs de S1PR.

## Mode d'action des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Les S1PR sont des récepteurs couplés aux protéines G qui régulent la migration des cellules immunitaires. Parmi les cinq sous-types de S1PR, S1PR1 est le mieux adapté à la prise en charge de la CU. La sphingosine-1-phosphate (S1P) est une molécule de signalisation lipidique qui se lie à S1PR1 sur les lymphocytes et facilite la migration de ces cellules vers la circulation à partir des organes lymphoïdes. Comme

le montre la **Figure 1**, cela entraîne une migration excessive des lymphocytes dans la muqueuse intestinale.

L'ozanimod est un agoniste sélectif des récepteurs S1P1 et S1P5 qui favorise l'internalisation et la dégradation du récepteur S1P1. Par conséquent, il diminue la migration des lymphocytes T à partir des organes lymphoïdes et réduit les lymphocytes B et les lymphocytes T CCR7+ dans la circulation sanguine, ce qui diminue l'inflammation, l'infiltration des cellules mononucléaires et l'épaisseur de la muqueuse. Certains traitements immunosuppresseurs classiques et avancés agissent sur plusieurs types de cellules immunitaires et leurs fonctions. Les modulateurs de S1PR ciblent la migration des lymphocytes au lieu de leur fonction, et leur ciblage sélectif des cellules lymphocytaires réduit le risque de survenue de certaines toxicités et tumeurs malignes associées à d'autres traitements. La génération actuelle de modulateurs de S1PR est également associée à beaucoup moins d'effets indésirables systémiques par rapport aux générations précédentes. Le tableau 1 présente les divers sous-types de récepteurs S1P, leur emplacement et leurs fonctions.<sup>1,2</sup>

L'étrasimod est un modulateur de S1PR qui active sélectivement S1PR1, S1PR4 et S1PR5, et n'a aucune activité sur S1PR2 ou S1PR3. L'absence d'activité sur S1PR2 permet de prévenir les effets indésirables vasculaires hors cible tels que la vasoconstriction. De plus, l'absence d'activité sur S1PR3 réduit les risques de bradycardie et d'hypertension, garantissant ainsi son innocuité sur le plan cardiovasculaire.<sup>3</sup>

Les modulateurs sélectifs de S1PR, tels que l'ozanimod et l'étrasimod, ciblent spécifiquement S1PR1 pour empêcher la migration des lymphocytes à partir des tissus lymphoïdes et leur infiltration dans la muqueuse intestinale. Cette activité diminue l'inflammation intestinale.<sup>2</sup> Contrairement aux traitements immunosuppresseurs à large spectre, les modulateurs de S1PR présentent un mode d'action ciblé, minimisant l'immunosuppression systémique tout en régulant efficacement l'inflammation localisée dans le tractus gastro-intestinal. Ils représentent donc une

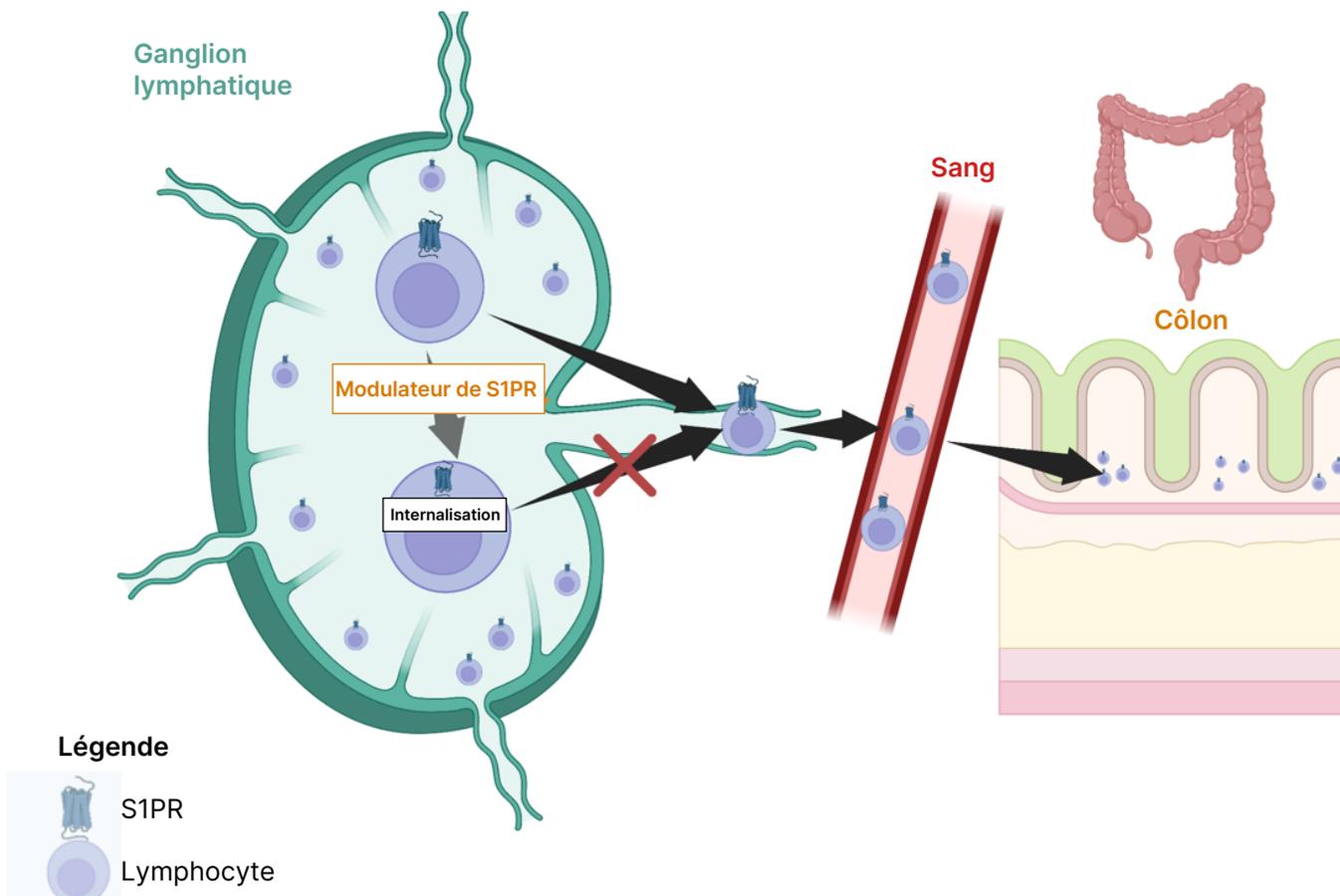


Figure 1 : Mode d'action des modulateurs de S1PR; d'après BioRender. Hass, A. (2024) BioRender.com/b88y627

option thérapeutique intéressante pour les patients atteints de CU modérée à grave, qui ont besoin d'une prise en charge prolongée de l'inflammation tout en limitant les effets indésirables systémiques.

## Efficacité de l'ozanimod

Dans l'étude de phase II TOUCHSTONE, 197 adultes atteints de CU ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou l'ozanimod à 0,5 mg, ou encore l'ozanimod à 1 mg. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la rémission clinique, définie comme un score de Mayo égal ou inférieur à 2, sans aucun sous-score individuel supérieur à 1 à la huitième semaine.

À la semaine 8, 16 % des patients sous ozanimod à 1 mg ont obtenu une rémission clinique par rapport à 6 % des patients sous placebo ( $P = 0,048$ ). De plus, 57 % des patients du groupe recevant la dose de 1 mg ont présenté une réponse clinique par rapport à 37 % du groupe sous placebo. Une cicatrisation de la muqueuse a été observée chez 34 % des patients sous ozanimod à 1 mg par rapport à 12 % du groupe sous placebo ( $P = 0,002$ ).<sup>4,5</sup>

Dans l'étude de phase III True North, le critère d'évaluation principal de rémission clinique a été évalué à la semaine 10 en ce qui concerne la période d'induction et à la semaine 52 pour la période d'entretien. La rémission clinique a été définie à l'aide du score de Mayo

à trois composantes (sous-score de saignement rectal de 0, sous-score de fréquence des selles  $\leq 1$ , avec une diminution d'au moins 1 point par rapport à la valeur initiale, et sous-score d'endoscopie  $\leq 1$ ). À 10 semaines, une rémission a été obtenue chez 18,4 % des patients sous ozanimod par rapport à 6 % du groupe sous placebo ( $P < 0,0001$ ). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse clinique (selon le sous-score de Mayo à trois composantes), l'amélioration endoscopique (sous-score endoscopique  $\leq 1$  sans friabilité) et la cicatrisation de la muqueuse (amélioration endoscopique et rémission histologique avec un score endoscopique de la muqueuse  $\leq 1$  et un score de Geboes  $< 2,0$ ). Tous les critères d'évaluation secondaires ont présenté une amélioration significative dans le groupe sous ozanimod. L'étude True North a également montré une efficacité soutenue au fil du temps, 37 % des patients sous ozanimod étant en rémission clinique à la semaine 52 par rapport à 18,5 % des patients du groupe sous placebo ( $P < 0,0001$ ). Cette rémission s'est accompagnée d'améliorations significatives des principaux critères d'évaluation secondaires, comme l'amélioration endoscopique dans le groupe sous ozanimod par rapport au placebo (45,7 % p/r à 26,4 %;  $P < 0,001$ ) et la rémission clinique sans prise de corticostéroïdes (31,7 % p/r à 16,7 %;  $P < 0,001$ ).<sup>4,6</sup>

Sous-type de récepteur S1P	Emplacements principaux	Fonctions
S1PR1	Cellules immunitaires, cellules endothéliales, système nerveux	Régule la migration des lymphocytes à partir des ganglions lymphatiques, la stabilité vasculaire et l'intégrité de la barrière des cellules endothéliales. Intervient dans la migration des cellules immunitaires.
S1PR2	Cerveau, cellules endothéliales, cellules des muscles lisses	Module le tonus vasculaire et la perméabilité endothéliale; influe sur les fonctions cérébrales et cardiovasculaires. Intervient dans les réponses inflammatoires.
S1PR3	Cellules immunitaires, cœur, poumons, reins, cellules des muscles lisses vasculaires	Intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires, la régulation du rythme cardiaque et le tonus vasculaire. Expression plus importante dans les organes participant à la régulation hémodynamique.
S1PR4	Cellules immunitaires, en particulier dans les tissus lymphoïdes	Présent principalement dans les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B. Intervient dans la régulation immunitaire et la modulation des réponses inflammatoires.
S1PR5	Système nerveux central (SNC), en particulier les oligodendrocytes; un certain niveau d'expression dans la rate et les cellules tueuses (NK) naturelles	Important dans le développement neuronal, en particulier dans la myélinisation; intervient dans la survie et la fonction des oligodendrocytes. Intervient également dans les réponses immunitaires.

**Tableau 1 :** Emplacement cellulaire des divers sous-types de S1PR et fonctions de récepteur; d'après Aaron Hass, M.D., Laetitia Amar, M.D., Robert Battat, M.D., FRCPC

## Efficacité de l'étrasimod

L'étude de phase II OASIS, d'une durée de 12 semaines, a évalué l'efficacité de 2 mg d'étrasimod chez 156 patients atteints de CU modérée à grave. Le critère d'évaluation principal, qui comprenait l'amélioration des scores de Mayo (fréquence des selles, saignement rectal et aspect endoscopique), a été atteint, de même que l'amélioration endoscopique.<sup>7</sup> Dans le cadre d'une phase de prolongation ouverte de 52 semaines de cette étude, l'administration de 2 mg d'étrasimod a permis d'atteindre un taux de réponse clinique de 64 %, un taux de rémission clinique de 33 % et un taux d'amélioration endoscopique de 43 %. Ces résultats englobaient des patients qui avaient reçu un placebo au cours de l'étude principale de 12 semaines. Ces bienfaits se sont maintenus chez de nombreux patients ayant obtenu une réponse clinique à 12 semaines, tandis que 22 % de l'ensemble des patients ont obtenu une rémission sans prise de stéroïdes.<sup>8</sup>

Cette étude a été suivie de deux études de phase III à double insu : ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12. Les principaux critères d'évaluation d'ELEVATE UC 52 étaient la rémission clinique aux semaines 12 et 52. Cette étude a utilisé un schéma thérapeutique continu, comprenant une période d'induction de 12 semaines suivie d'une phase d'entretien de 40 semaines sans nouvelle répartition aléatoire des répondants au traitement d'induction. Au cours de la période d'induction de l'étude ELEVATE 52, le taux de rémission clinique était de 27,0 % sous étrasimod p/r à 7 % sous placebo ( $p < 0,0001$ ). À la semaine 52, le taux de rémission était de 32 % sous étrasimod p/r à 7 % sous placebo ( $p < 0,0001$ ). Les critères d'évaluation secondaires ont également été atteints aux semaines 12 et 52. À 52 semaines, le traitement par étrasimod a permis une rémission symptomatique (24,9 % de plus que le placebo;  $p < 0,0001$ ), une amélioration endoscopique, avec un sous-score endoscopique  $\leq 1$  (26,7 % de plus que le placebo;  $p < 0,0001$ ), et une cicatrisation de la muqueuse accompagnée d'une rémission histologique (18,4 % de plus que le placebo;

## Tests initiaux

- Formule sanguine complète, y compris la numération lymphocytaire
- Analyse des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique (il est prudent de réaliser des sérologies de l'hépatite)
- Sérologie du virus varicelle-zona en l'absence d'antécédents de varicelle ou de vaccination par le vaccin contre la varicelle
- Dépistage de la tuberculose latente dans les populations à haut risque
- Examen ophtalmologique (du fond d'œil, y compris de la macula) en cas d'antécédents de diabète, d'uvéïte ou d'œdème maculaire
- Électrocardiogramme
- Test de grossesse recommandé chez les femmes en âge de procréer
- Examen de la peau (au début ou peu après l'instauration du traitement)

## Surveillance au cours du traitement

- Surveillance régulière de la tension artérielle pendant le traitement
- Formule sanguine complète et numération lymphocytaire périodiques (souvent tous les trois mois avec les tests hépatiques) et après l'arrêt du traitement (à trois mois pour l'ozanimod et à cinq semaines pour l'étrasimod)
- Taux de transaminases hépatiques et de bilirubine à 1, 3, 6, 9 et 12 mois après le début du traitement, puis périodiquement
- Examen ophtalmologique : surveillance des symptômes d'œdème maculaire et des modifications de la vision. Examens ophtalmologiques réguliers en cas d'antécédents de diabète, d'uvéïte ou d'œdème maculaire
- Évaluation régulière des infections pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (jusqu'à trois mois pour l'ozanimod, jusqu'à cinq semaines pour l'étrasimod)
- Test de la fonction pulmonaire (spirométrie) si cliniquement indiqué (par exemple, dyspnée)

### Contre-indications (Canada et États-Unis)

- Infarctus du myocarde, angine de poitrine instable, AVC, accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV au cours des six derniers mois
- Bloc AV de type Mobitz II du deuxième ou du troisième degré, syndrome du sinus malade ou bloc sino-auriculaire, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur de la MAO (par exemple, sélégiline) avec l'ozanimod
- Il existe quelques interactions médicamenteuses notables qui peuvent être mentionnées dans la monographie ou dans une base de données d'interactions médicamenteuses

### Contre-indications supplémentaires selon la monographie canadienne

- Hypersensibilité à l'ozanimod ou à l'un des composants de la formulation
- Patients présentant un risque accru d'infection opportuniste, dont les patients immunodéprimés en raison d'autres traitements (par exemple, traitements immunomodulateurs et greffe médullaire) ou d'une maladie (par exemple, syndrome d'immunodéficience)
- Infections évolutives graves, y compris les infections bactériennes, fongiques ou virales chroniques (par exemple, hépatite ou tuberculose), jusqu'à disparition de l'infection
- Tumeur maligne évolutive connue (à l'exception du carcinome basocellulaire)
- Grossesse et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace

## Quelques considérations d'ordre pratique

- Il existe un schéma d'augmentation progressive de la dose pour l'ozanimod, mais pas pour l'étrasimod.
- La patiente est-elle enceinte ou envisage-t-elle de l'être?
- Le patient présente-t-il une infection ou une tumeur maligne évolutive?
- Le patient prend-il d'autres traitements immunosuppresseurs?
- Le patient prend-il des médicaments susceptibles de diminuer la conduction du nœud AV? S'il présente un rythme sinusal normal et prend une dose stable de bêta-bloquant, l'utilisation de l'étrasimod est considérée comme sûre. Sinon, il convient de demander l'opinion d'un spécialiste en cardiologie.
- Le patient prend-il des médicaments susceptibles d'interagir avec les modulateurs de S1PR? Outre les inhibiteurs de la MAO-B (ozanimod), il existe quelques interactions médicamenteuses importantes liées aux effets sur certaines enzymes CYP; il y a lieu de consulter une base de données d'interactions médicamenteuses ou la monographie pour obtenir plus d'informations.
- L'ECG de référence est-il normal? Si l'ECG de référence est normal, sans maladie ou symptôme cardiaque connu ou nouveau, aucun autre ECG n'est nécessaire.

**Tableau 2 :** Tests initiaux, surveillance, contre-indications et considérations d'ordre pratique pour l'utilisation du modulateur de S1PR;<sup>15</sup> d'après Aaron Hass, M.D., Laetitia Amar, M.D., Robert Battat, M.D., FRCPC

**Abréviations :** AV : auriculo-ventriculaire; ECG : électrocardiogramme; MAO : monoamine-oxydase; VZV : virus varicelle-zona.

$p < 0,0001$ ). Certains patients sous étrasimod ont présenté une rémission sans prise de stéroïdes à 12 semaines (32 % sous étrasimod p/r à 7 % sous placebo;  $p < 0,0001$ ) et une rémission durable (18 % sous étrasimod p/r à 2 % sous placebo;  $p < 0,0001$ ). L'étude ELEVATE UC 12 a duré moins longtemps et a pris fin au bout de 12 semaines. Elle a également produit des résultats positifs, notamment un taux de rémission clinique de 25 % sous étrasimod p/r à 15 % sous placebo.<sup>9</sup>

## Qu'en est-il des facteurs prédictifs de l'efficacité?

Les modulateurs de S1PR peuvent inhiber la migration des lymphocytes alors que les produits biologiques peuvent bloquer des cytokines pro-inflammatoires spécifiques. Cependant, aucune corrélation claire n'a été établie à ce jour entre l'efficacité thérapeutique et la numération lymphocytaire. Il n'existe actuellement aucun facteur prédictif de la réponse au traitement, bien que des analyses par immunophénotypage des sous-types cellulaires pourraient être une voie intéressante à explorer.<sup>10</sup> Dans une étude sur la maladie de Crohn, l'ozanimod a réduit les taux de tous les sous-ensembles de lymphocytes B et de la plupart des sous-ensembles de lymphocytes T, mais pas des monocytes ou des cellules tueuses naturelles. Cette étude a également suggéré que les taux de lymphocytes B à mémoire non commutée pourraient servir de biomarqueurs de la réponse, étant donné leur association positive avec les critères d'évaluation cliniques, endoscopiques et histologiques utilisés pour la maladie de Crohn.<sup>11</sup>

## Profils d'innocuité et considérations

Bien qu'il n'existe aucune comparaison directe, les profils d'innocuité de l'ozanimod et de l'étrasimod semblent comparables. Au cours de l'étude de phase III True North, les effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) par ozanimod ont été similaires à ceux du placebo pendant la phase d'induction, mais plus fréquents dans la phase d'entretien par rapport au placebo (49,1 % p/r à 36,6 %). Peu d'effets graves ont entraîné l'arrêt du traitement (1,3 % à 3,8 %). Dans la phase de prolongation ouverte de trois ans de True North, la cause la plus fréquente d'EIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement était le zona (1,5 %).<sup>6-12</sup> Dans la phase de prolongation ouverte de l'étude de phase II TOUCHSTONE, les EIAT étaient similaires dans les groupes sous ozanimod et sous placebo. Les EIAT graves les plus fréquemment signalés étaient une exacerbation de la CU (3,5 %), une anémie (1,2 %) et un AVC ischémique (1,2 %).<sup>13</sup>

Le profil d'innocuité de l'étrasimod a été évalué dans la phase de prolongation de l'étude de phase II OASIS avec une dose de 2 mg. Les EIAT les plus fréquents ont été une aggravation de la CU (19 %) et une anémie (11 %). Sur 112 patients, 14 ont présenté des effets

indésirables graves et dix ont arrêté le traitement (huit en raison d'une aggravation de la CU).<sup>8</sup> Dans l'étude ELEVATE UC 52, 71 % des patients ont présenté des EIAT sous étrasimod par rapport à 56 % sous placebo, tandis que dans l'étude ELEVATE UC 12, plus courte, les taux d'effets indésirables étaient similaires (47 % sous étrasimod p/r à 47 % sous placebo). Le taux d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement était similaire dans l'étude de 52 semaines (4 % sous étrasimod p/r à 5 % sous placebo) et dans l'étude de 12 semaines (5 % sous étrasimod p/r à 1 % sous placebo). Les effets indésirables graves ont été rares et comparables au placebo.<sup>9</sup> Contrairement à l'ozanimod, l'étrasimod ne nécessite pas de titration de la dose.

Les infections sans gravité sous ozanimod ont été plus fréquentes dans la phase d'entretien de True North, à raison d'un taux de 22,2 % par rapport à 10,1 % sous placebo, tandis qu'un taux de 45,8 % a été observé sous ozanimod au cours de la phase de prolongation. Dans l'étude principale True North, le taux global d'infections graves sous ozanimod était  $\leq 1,6$  %. Dans les études ELEVATE UC, les taux d'infections graves et non graves sous étrasimod étaient chacun  $\leq 1$  %. Les patients sous ozanimod ont présenté une diminution de 54 % du nombre moyen absolu de lymphocytes à 10 semaines par rapport au début de l'étude, tandis que les patients sous étrasimod présentaient une diminution d'environ 50 % à la semaine 12. Aucun patient sous ozanimod ayant souffert d'une infection grave ou opportuniste n'a présenté une numération lymphocytaire inférieure à 200 cellules/mm.<sup>3</sup> Au cours de l'induction sous ozanimod, une bradycardie asymptomatique a été observée chez 0,6 % des patients, et aucun patient n'a présenté un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, ce qui a probablement été amenuisé par le schéma d'augmentation progressive de la dose sur sept jours utilisé dans l'étude. Dans les deux études ELEVATE, les patients sous étrasimod ont présenté un taux  $\leq 1$  % de bradycardie, dont deux événements symptomatiques et spontanément résolutifs ont entraîné l'arrêt du traitement. Aucun schéma d'augmentation progressive de la dose n'a été utilisé dans le cadre de l'instauration du traitement par étrasimod. Moins de 0,4 % des patients sous ozanimod ont présenté un œdème maculaire qui s'est amélioré avec l'arrêt du traitement. En ce qui concerne l'étrasimod, les taux étaient  $< 1$  %, avec un arrêt du traitement. Les élévations asymptomatiques des enzymes hépatiques ont été plus fréquentes sous ozanimod et étrasimod qu'avec le placebo. Ces élévations ont rarement entraîné l'arrêt du traitement ( $< 1$  %), et aucun patient ne répondait aux critères de la loi de Hy concernant des lésions hépatiques induites par les médicaments.<sup>6,9</sup>

Il existe un risque d'interactions médicamenteuses lors de l'utilisation d'un modulateur de S1PR. Il a été démontré que l'ozanimod inhibe l'enzyme monoamine oxydase B (MAO-B) *in vitro*. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la MAO-B n'est donc pas recommandée en raison du risque d'apparition d'un

syndrome sérotoninergique et d'une crise hypertensive. Étant donné les effets des modulateurs de S1PR sur certaines enzymes de type cytochrome P450 (CYP450), il est actuellement recommandé d'éviter la co-administration de ces agents avec des médicaments tels que le gemfibrozil et la rifampicine. Cela étant dit, des études in vitro semblent indiquer que l'étrasimod à 2 mg a probablement une incidence moindre sur les enzymes CYP450 par rapport à l'ozanimod. Il existe peu de données sur l'innocuité des S1PR lors de l'utilisation d'antiarythmiques et de bêta-bloquants. Il est prudent de demander l'opinion d'un cardiologue dans de tels cas en raison des effets additifs sur la fréquence cardiaque. Toutefois, l'utilisation de l'étrasimod chez les patients recevant des doses stables de bêta-bloquants est considérée comme une pratique sûre.<sup>14</sup> Alors que l'étrasimod inchangé a une demi-vie d'environ 30 heures et est le principal composant circulant dans le plasma, l'ozanimod a deux métabolites actifs majeurs dans la circulation, dont chacun présente une demi-vie moyenne plus longue d'environ 10 jours. L'ozanimod a donc une période d'élimination pouvant aller jusqu'à trois mois. Le tableau 2 fournit des détails sur les tests préalables à l'instauration des modulateurs de S1PR, la surveillance sous traitement et quelques considérations supplémentaires dont il faut tenir compte dans la pratique.

## Perspectives futures des modulateurs de S1PR

---

Les modulateurs de S1PR offrent de nouvelles options de traitement pour les patients atteints de CU. Ils constituent à présent l'une des deux classes de traitements oraux avancés et peuvent permettre des taux plus faibles de perte de réponse parmi les répondeurs en raison de l'absence d'immunogénicité. Les modulateurs de S1PR peuvent réduire le risque d'infection et ne font pas l'objet de mises en garde en encadré noir concernant les infections, les tumeurs malignes ou la thrombo-embolie veineuse, contrairement aux inhibiteurs de Janus kinase.<sup>16</sup> Par ailleurs, les études évaluant l'étrasimod incluaient des patients atteints de proctite ulcéreuse isolée et ont démontré l'efficacité, alors que ces patients étaient généralement exclus d'autres études sur la CU.<sup>17</sup>

Des études comparatives directes et des analyses du rapport coût-efficacité entre différents modulateurs de S1PR, agents biologiques et petites molécules sont nécessaires pour nous permettre de modifier nos normes de soins actuelles. Un examen systématique et une méta-analyse de Lasa et al. ont montré que l'ozanimod avait une efficacité comparable à celle d'autres petites molécules et produits biologiques dans le traitement de la CU.<sup>18</sup> Un autre examen systématique de Solitano et al. a évalué des traitements oraux à petites molécules, et les modulateurs de S1PR se sont avérés efficaces sur le plan des paramètres cliniques, endoscopiques et histologiques (bien que l'étrasimod n'ait pas permis une rémission histologique).<sup>19</sup>

Alors que davantage d'études comparatives directes seraient avantageuses pour donner une place optimale aux S1PR dans nos algorithmes de traitement de la CU, ces traitements restent des modulateurs importants du système immunitaire qui disposent de données prometteuses et sont déjà utilisés dans la pratique clinique à cette fin. Les problèmes cardiaques sont rares et surviennent généralement dans les heures qui suivent le traitement. Par conséquent, un ECG dont le résultat est normal avant le traitement devrait être suffisant chez les patients ne présentant pas de maladie de la conduction cardiaque, d'antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Aucune autre surveillance cardiaque n'est nécessaire, à moins que des changements cliniques ou un événement cardiaque ne surviennent après le traitement. Alors que la lymphopénie est un effet pharmacodynamique reflétant la modulation de S1PR, elle n'est pas associée à un risque accru d'infections et son lien avec l'efficacité du médicament n'a pas été démontré. Enfin, il existe de nombreuses voies à explorer en ce qui concerne l'utilisation des modulateurs de S1PR. D'après les données disponibles et l'expérience clinique, nous pensons que les modulateurs de S1PR devraient être évalués à l'avenir en tant que traitement d'appoint pour les patients atteints de CU à activité modérée et chez qui la mésalazine n'a pas permis une amélioration. L'association de modulateurs de S1PR avec des produits biologiques pourrait représenter un futur domaine dont l'exploration est prometteuse pour le traitement de la CU.<sup>20</sup>

## Conclusion

---

Les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate sont des traitements oraux sûrs, efficaces et bien tolérés pour la CU modérée à grave. Grâce à leur nouveau mode d'action, ils pourraient compléter les traitements existants. Ils présentent l'avantage d'être administrés quotidiennement par voie orale, d'agir rapidement, d'être non-immunogènes et de ne poser qu'un faible risque d'infection. Le traitement par ces agents est généralement facile à instaurer et ne nécessite que quelques tests préalables. Les données probantes récentes sur leur innocuité, leur efficacité et leur facilité d'utilisation sont convaincantes, ce qui permet à ces agents d'entrer en ligne de compte pour le traitement de première intention de patients atteints d'une maladie modérée à grave chez qui les traitements conventionnels ont échoué.

## Coordonnées :

---

Robert Battat, M.D., FRCPC  
Courriel : robert.battat@umontreal.ca

## Divulgence de renseignements financiers :

**A. H. :** aucune déclaration

**L. A. :** aucune déclaration

**R. B. : confèrencier/consultant/modérateur :** Bristol Myers Squibb, Janssen, AbbVie, Takeda, Ferring, Celltrion, Pfizer; **Conseils consultatifs :** Celltrion, AbbVie, Takeda, Merck, Pfizer, Lilly, Janssen, Bristol Myers Squibb.

## Références :

1. Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Unveiling the biological role of sphingosine-1-phosphate receptor modulators in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):110-125. doi:10.3748/wjg.v29.i1.110
2. Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R, Dedman H, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol.* 2016;173(11):1778-1792. doi:10.1111/bph.13476
3. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G. Safety and efficacy of etrasimod in ulcerative colitis: a randomized trial. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2225-2236.
4. Choden T, Cohen NA, Rubin DT. Sphingosine-1 phosphate receptor modulators: the next wave of oral therapies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022;18(5):265-271.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1754-1762. doi:10.1056/NEJMoa1513248
6. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-1291. doi:10.1056/NEJMoa2033617
7. Yarur AJ, Chiorean MV, Panés J, Jairath V, Zhang J, Rabbat CJ, et al. Achievement of clinical, endoscopic, and histological outcomes in patients with ulcerative colitis treated with etrasimod, and association with faecal calprotectin and c-reactive protein: results from the Phase 2 OASIS trial. *J Crohns Colitis.* 2024;18(6):885-894. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae007
8. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Sands BE, et al. Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):950-959. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab016
9. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. [published correction appears in *Lancet.* 2023 Mar 25;401(10381):1000. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00586-X]. *Lancet.* 2023;401(10383):1159-1171. doi:10.1016/S0140-6736(23)00061-2
10. Atreya R, Neurath MF. The sphingosine-1-phosphate receptor agonist etrasimod in ulcerative colitis. *Lancet.* 2023;401(10383):1132-1133. doi:10.1016/S0140-6736(23)00228-3
11. Harris S, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Yan J, et al. Ozanimod differentially impacts circulating lymphocyte subsets in patients with moderately to severely active crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2024;69(6):2044-2054. doi:10.1007/s10620-024-08391-z
12. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, Rubin DT, Ghosh S, Dignass A, et al. Efficacy and safety of approximately 3 years of continuous ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: interim analysis of the True North open-label extension. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):264-274. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad146
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S, Liu WJ, et al. Long-Term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the Randomized, Phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1120-1129. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab012
14. Vieujean S, Peyrin-Biroulet L. Pharmacokinetics of S1P receptor modulators in the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024;20(9):881-892. doi:10.1080/17425255.2024.2402931
15. Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I, Chiorean MV, Ungaro RC, Rubin DT. Clinician's guide to using ozanimod for the treatment of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(12):2012-2025. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad112
16. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
17. Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Sands BE, Panés J, Schreiber S, Reinisch W, et al. Efficacy and safety of etrasimod in patients with moderately to severely active isolated proctitis: results from the Phase 3 ELEVATE UC Clinical Programme. [published correction appears in *J Crohns Colitis.* 2024 Aug 14;18(8):1356. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae098]. *J Crohns Colitis.* 2024;18(8):1270-1282. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae038
18. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):161-170. doi:10.1016/S2468-1253(21)00377-0
19. Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, Zayadi A, Parker CE, Narula N, et al. Efficacy and safety of advanced oral small molecules for inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2023;17(11):1800-1816. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad100
20. Battat R, Chang JT, Loftus EV, Jr., Sands BE. IBD matchmaking - rational combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024. doi:10.1016/j.cgh.2024.05.051