

OZANIMOD

ZEPOSIA®

Cette fiche médicament vise à aider le patient à mieux comprendre le traitement qui lui est proposé. Elle s'adresse aux personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), en tenant compte des modalités particulières d'utilisation des traitements dans ces pathologies. Elle vient en complément de la notice légale fournie avec chaque médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).
Éditée en 2023 par les gastroentérologues du GETAID. Mise à jour le 14 Janvier 2026.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'ozanimod (substance active du Zeposia®) appartient à la famille des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1- phosphate (S1p). Il se lie de façon sélective aux récepteurs S1p de type 1 et 5.

Les récepteurs S1p jouent un rôle clé dans la circulation des lymphocytes (un type de globules blancs). Lorsqu'ils sont activés, ils permettent aux lymphocytes de quitter les ganglions lymphatiques et de migrer vers l'intestin où ils participent à l'inflammation. EN se fixant sur ces récepteurs S1p, l'ozanimod, entraîne leur internalisation (ils « rentrent » dans la cellule) et deviennent inactifs. Les lymphocytes restent alors bloqués dans les ganglions lymphatiques et ne peuvent plus migrer vers l'intestin, ce qui permet de réduire l'inflammation intestinale.

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par l'ozanimod au cours de ces études ?

L'ozanimod a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la sclérose en plaque suite à la publication des études RADIANCE (Cohen et *al.*, 2019) et SUNBEAM (Comi et *al.*, 2019), en France en 2017 et en Suisse en 2020. Depuis, sa prescription a été élargie en Suisse et en Belgique pour la recto-colite hémorragique (RCH), en 2022. **Il n'est pas commercialisé en France.**

Dans la RCH, l'essai clinique clé est l'étude TRUE NORTH, une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur l'ozanimod administré oralement en traitement d'induction et d'entretien de la RCH active, modérée à sévère (Sandborn et *al.*, 2021).

Après la phase d'induction de dix semaines, incluant plus de 300 patient traités l'ozanimod, 0,92 mg une fois par jour ou un placebo, 18,4 % des participants, traités par l'ozanimod avaient obtenu une rémission clinique, contre 6,0 % pour ceux traités avec le placebo ($p < 0,001$). Chez les participants ayant répondu aux traitements au terme de la phase d'induction, le traitement a été poursuivi sur 1 an (semaine 52) ; 37 % se trouvaient en rémission clinique à 1 an (plus de sang dans les selles, diminution de la fréquence des selles et un aspect endoscopique presque normal [Mayo 0-1]). Cette réponse clinique a été maintenue chez une majorité de patients durant les 2-3 années consécutives.

De nouvelles données disponibles sur plus de 5 ans ont confirmé l'efficacité sur le plus long terme de ce traitement avec un taux très faible de perte de réponse chez des patients avec RCH naïfs de traitements biologiques et répondeurs en première ligne à 1 an.

MODALITÉS D'UTILISATION

L'ozanimod s'administre sous forme de comprimés. La posologie, indépendante du poids, est de 0,92 mg d'ozanimod une fois par jour, sauf pendant la première semaine, dite de « titration », où la dose est augmentée de manière progressive : 0,23 mg de J1 à J4, puis 0,46 mg de J5 à J7. A partir du 8^{ème} jour, la dose est fixe à 0,92 mg/j. En cas de réponse partielle, il n'est pas possible d'augmenter la dose (absence de validation).

La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie dans le cadre du traitement de la RCH, et pour l'instant non disponible en France.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par l'ozanimod, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre-indication, au moins temporaires, telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou au lactose.
- Une tuberculose active, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Une insuffisance hépatique sévère (correspondant à un stade Child-Pugh C)
- **Un cancer au cours des 5 dernières années** (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence).
- Un infarctus du myocarde, une symptomatologie d'angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC), une attaque ischémique transitoire (TIA), un épisode de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation durant les 6 derniers mois ou une insuffisance cardiaque de degré NYHA III/ IV.
- Une histoire médicale ou la présence d'un bloc atrioventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré, un bloc sinuso-atrial ou une maladie du sinus, à l'exception des patients avec un pacemaker. Un allongement de l'intervalle QT significatif préexistant (intervalle QTc supérieur à 500 msec) ou présence d'autres risques d'allongement de l'intervalle QT, et traitement par des médicaments tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie.
- Un œdème maculaire.
- Grossesse et allaitement

Des mesures de contrôle particulières s'imposent avant de débuter le traitement :

- La réalisation d'un **électrocardiogramme** (ECG)
- Biologie avec tests hépatiques (transaminases, bilirubine) et formule hémato-logique
- Examen ophtalmologique de la macula aussi appelé « fond d'œil » dans le but d'exclure la présence ou le développement d'un œdème maculaire chez les patients souffrant de diabète avec complication oculaires, uvéites ou une histoire de maladie rétinienne.
- Vérification des traitements concomitants pour exclure les interactions médicamenteuses potentielles
- Vérification du statut vaccinal du patient (cf fiche vaccination)

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

1. L'HYPERSENSIBILITÉ A L'OZANIMOD

Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration d'ozanimod ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration d'ozanimod doit être immédiatement interrompue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

2. INFECTIONS

L'ozanimod augmente le risque d'infection bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée.

Bien qu'aucun cas de tuberculose n'ait été déclaré dans les études ayant testé l'ozanimod, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués avant le traitement par l'ozanimod chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou les patients ayant séjourné dans des zones où la tuberculose est endémique.

Les patients devront bénéficier d'un test de dépistage de la tuberculose latente (radiographie de thorax et quantiféron/intradermo-réaction à la tuberculine).

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec l'ozanimod. Chez les patients traités avec l'ozanimod, l'incidence du zona semble augmentée. Une sérologie contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) est donc conseillée en l'absence de documentation d'une infection varicelleuse et de notion de vaccination antérieure. En cas de sérologie négative, une **prophylaxie antivirale par une vaccination (recombinant uniquement) pratiquée idéalement un mois avant l'introduction du traitement** est recommandée.

Des infections ont été observées sous ozanimod sans qu'il soit toujours certain qu'elles étaient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Du fait de la modification de l'immunité induite par l'ozanimod, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

Des cas de Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été décrits avec certains traitements utilisés également pour la sclérose en plaque, dont l'ozanimod. Il s'agit d'une infection virale opportuniste du cerveau mettant en jeu le pronostic vital causée par le virus de John Cunningham (JCV), qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui peut entraîner la mort ou une invalidité grave. En cas de symptômes neurologiques, suspects de LEMP, le traitement par ozanimod doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue par la prise en charge d'un neurologue. De même, un cas de Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été décrit dans les études cliniques.

3. LYMPHOPENIE

L'ozanimod va, en raison de son mécanisme d'action, diminuer le nombre de globules blancs circulants, et en particulier les lymphocytes. Une baisse de 45% de la valeur initiale et jusqu'à moins de 500 cellules par mm³ (ou μ L) dans 16-44 % des cas a été observée dans l'étude TRUE NORTH. Cette diminution est observée au terme de la période d'induction (3 mois), où elle atteint un plateau en phase de maintenance, malgré une dose similaire. Chez les patients initialement sous ozanimod, puis exposés au placebo suite à la nouvelle randomisation durant la phase de maintien de l'étude, les valeurs des taux de lymphocytes reviennent à leurs valeurs initiales après 18 semaines et se retrouvent à des valeurs normales déjà après 30 jours (D'Haens, 2021).

En cas de lymphopénie $< 200/\text{mm}^3$ (également μL ou $< 0,2 \times 10^9/\text{l}$) le traitement doit être interrompu au moins temporairement. La reprise du traitement pourra être envisagée si la valeur atteint $> 500/\text{mm}^3$ (ou $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$). En cas de leucopénie et/ou de lymphopénie moins importante, il est possible de poursuivre avec une éventuelle réduction posologique. Pendant ces périodes, un suivi clinique rigoureux en raison des risques infectieux est recommandé.

4. EFFETS SECONDAIRES CARDIAQUES

Le début du traitement par l'ozanimod nécessite une augmentation progressive de la dose via le kit de démarrage de 7 jours sans quoi le traitement pourrait entraîner une forte **baisse de la fréquence cardiaque (bradycardie)**. La fréquence cardiaque doit être réévaluée régulièrement durant le traitement.

Au niveau cardiaque, en raison de la modulation principale du récepteur S1p1 par l'ozanimod, un shift du signal s'effectue vers les récepteurs S1p2 et S1p3 ce qui peut potentiellement induire une élévation légère de la pression sanguine (environ 3 mm Hg), qui nécessitera un suivi clinique (mesures régulières au tensiomètre).

Il peut également perturber les tests hépatiques, par conséquent le traitement par l'ozanimod nécessite un suivi biologique régulier comprenant **un hémogramme complet et un bilan hépatique après 1, 2, 6, 9 et 12 mois, puis plus périodiquement (p.ex. aux 6 mois) par la suite.**

5. MALADIES TUMORALES

Les risques et les bénéfices du traitement par l'ozanimod doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanocytaire, traité, ou au moment de poursuivre le traitement avec l'ozanimod chez des patients qui développent une tumeur maligne. Il est possible que l'ozanimod altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes.

Une augmentation du risque de CCNM a été rapportée sous ozanimod de façon modérée et nécessite une surveillance dermatologique des patients prenant de l'ozanimod.

L'effet de l'ozanimod sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

6. PRÉCAUTION POUR LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

Aucune étude pertinente n'a été menée sur l'utilisation de l'ozanimod chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, **l'utilisation de l'ozanimod pendant la grossesse est contre-indiquée.**

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser **une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec l'ozanimod** et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

L'excrétion dans le lait maternel humain du l'ozanimod est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, **l'utilisation de l'ozanimod pendant l'allaitement est contre-indiquée.**

Aucune étude officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE

L'administration concomitante d'ozanimod avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase et **des inducteurs du cytochrome CYP2C8** (par exemple, la rifampicine) est déconseillée.

Un traitement par des médicaments tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie.

A noter l'absence d'effets secondaires (suspectés, accumulation de la sérotonine) lors de l'utilisation combinée de l'ozanimod avec les antidépresseurs sérotoninergiques (IRS/IRNS).

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin.
Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.
La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité.
Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.
Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.