



Quand et comment prescrire l'etrasimod dans la RCH ?

 **Patrick FAURE**

 Clinique Pasteur Toulouse, 45 avenue de Lombez, BP 27617 - 31076 TOULOUSE cedex 3 (France)
 pfaure@clinique-pasteur.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance des modulateurs de sphingosine 1 phosphate
- Savoir positionner l'etrasimod dans la prise en charge de la RCH
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Connaître les principaux éléments de surveillance

LIENS D'INTÉRÊT

Abbvie ; Amgen ; Celltrion ; Fresenius Kabi ; Johnson&Johnson ; Lilly ; Pfizer ; Sandoz ; Takeda ; Tillotts ; Dr Falk ; Ferring.

MOTS-CLÉS

Etrasimod ; RCH ; Thérapeutique.

ABRÉVIATIONS

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ;
 MEI : Manifestation extra intestinale ; RCH : Rectocolite Hémorragique
 S1P : Sphingosine-1-phosphate
 S1PR : Récepteur de la sphingosine-1-phosphate
 S1P1R–S1P5R : Récepteurs 1 à 5 de la sphingosine-1-phosphate
 TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
 JAKi : Inhibiteurs des Janus Kinases
 5-ASA : Acide 5-aminosalicylique
 mMS : Modified Mayo Score
 FDA : Food and Drug Administration
 BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire
 ECG : Électrocardiogramme
 NFS : Numération Formule Sanguine

CRP : C-Reactive Protein
 ALAT : Alanine Aminotransférase
 ASAT : Aspartate Aminotransférase
 LSN : Limite Supérieure de la Norme
 VZV : Virus Varicelle-Zona
 VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
 HAS : Haute Autorité de Santé
 ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
 EMA : European Medicines Agency
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
 SMR : Service Médical Rendu
 ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
 ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation
 DDW : Digestive Disease Week
 CCNM : Cancer cutané non mélanocytaire

Introduction

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse colique dont la pathogénèse implique un déséquilibre complexe entre les facteurs environnementaux, microbiotiques, génétiques et immunitaires. Une composante centrale de cette inflammation est le recrutement anormal de lymphocytes T dans la muqueuse

intestinale, où ils participent à une inflammation chronique. Les modulateurs des récepteurs S1P (sphingosine-1-phosphate) représentent une **classe émergente de petites molécules orales** qui ciblent spécifiquement la **migration des lymphocytes T** en agissant sur leur sortie des organes lymphoïdes secondaires vers les tissus inflammés. Deux molécules sont aujourd'hui disponibles dans la RCH : l'**ozanimod** et l'**etrasimod** mais en France, seul l'etrasimod a obtenu un remboursement (1,2).

Mécanismes d'action des modulateurs de sphingosine 1 phosphate

La RCH est caractérisée par une inflammation continue de la muqueuse colique. Un élément clé dans la cascade inflammatoire est le recrutement **des lymphocytes T** vers la muqueuse intestinale qui dépend des **molécules d'adhésion (intégrines)**, mais aussi du **chimiotactisme induit par le gradient de la sphingosine-1-phosphate (S1P)** entre les ganglions lymphatiques et le sang (2).

La **S1P** est un **lipide bioactif**, métabolite de la céramide, qui agit à l'intérieur de la cellule ou dans le milieu extra cellu-

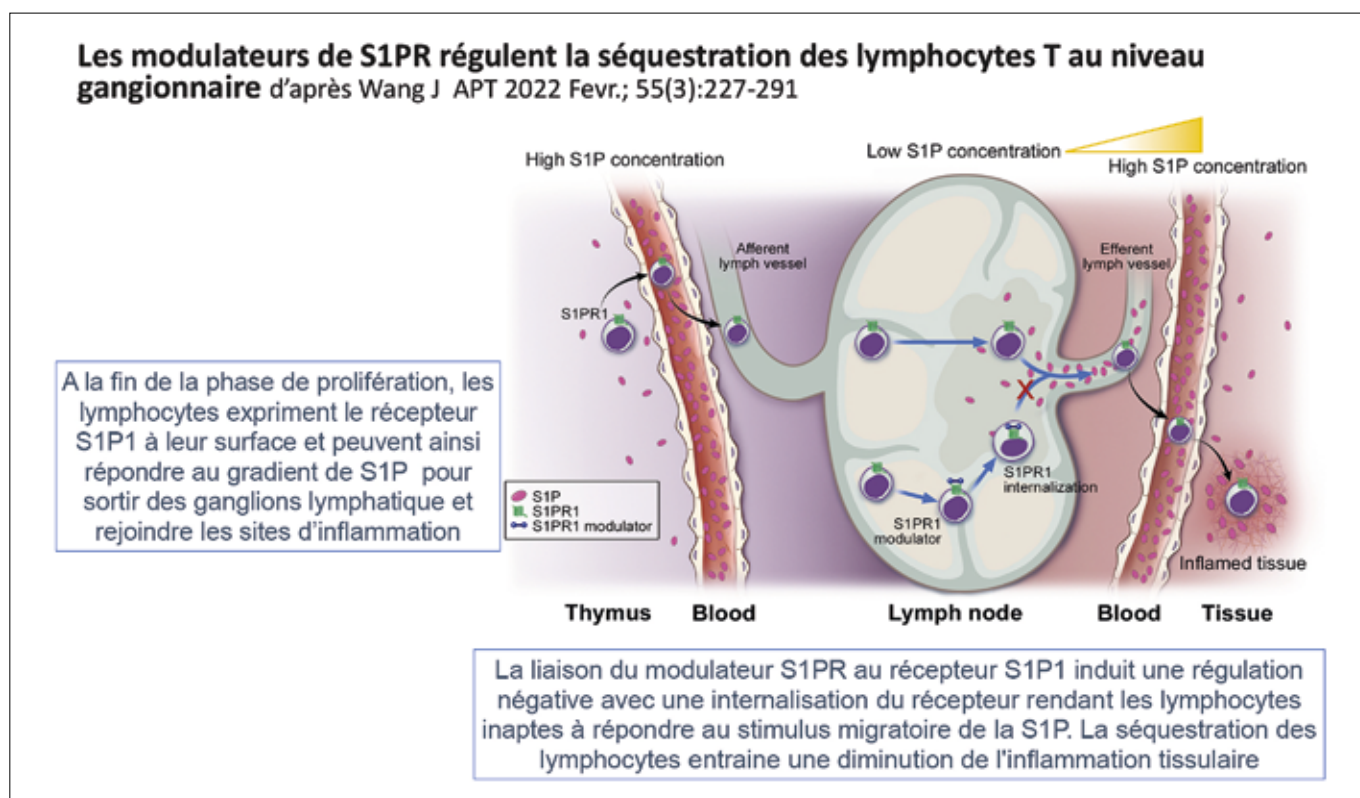
laire. Elle est présente en grande quantité dans le plasma et la lymphe. La S1P exerce ses fonctions après sa liaison à 5 récepteurs couplés aux protéines G (S1P₁R à S1P₅R). L'expression et les fonctions de ces cinq récepteurs sont détaillées dans le tableau 1.

Les récepteurs S1P₁ à S1P₃ sont largement exprimés, tandis que les récepteurs S1P₄ et S1P₅ sont limités à certains types cellulaires. Ces récepteurs participent à de nombreux processus physiologiques, notamment dans la régulation du système immunitaire, cardiovasculaire et nerveux. Le blocage de ces récepteurs par **les modulateurs des récepteurs de S1P (S1PR)** nécessite des précautions, en particulier concernant leur effet sur les récepteurs S1P₁, 2 et 3 et les implications cardiovasculaires (2,3,4).

Tableau 1 : caractéristiques des Récepteurs S1P (2,3,4,5)

Type de Récepteur	S1P ₁ R	S1P ₂ R	S1P ₃ R	S1P ₄ R	S1P ₅ R
Expression	ubiquitaire Cellules immunitaires, endothéliales, musculaires lisses, neuronales et cardiomyocytes.	ubiquitaire Cellules immunitaires, musculaires lisses, cardiomyocytes.	ubiquitaire Cellules immunitaires, endothéliales, musculaires lisses, cardiomyocytes, neuronales.	Restreinte, tissus lymphoïdes Cellules immunitaires	Restreinte Cellules immunitaires neuronales et rate
Fonction	Circulation/migration lymphocytaires, angiogenèse, Intégrité endothéliale, reperfusion des cardiomyocytes, neurogénèse	Régulation du tonus vasculaire (contraction), inhibition de la migration, dégranulation des mastocytes, système vestibulaire et auditif, reperfusion des cardiomyocytes	Régulation du rythme cardiaque, du tonus vasculaire (relaxation), survie des cardiomyocytes	Migration des cellules dendritiques et sécrétion de cytokine	Survie des oligodendrocytes matures myélinisants, sortie de Cellules NK

Figure 1



Lorsque la S1P se lie à son récepteur, ce dernier interagit avec une protéine G capable d'activer différents effecteurs cellulaires. Peu de temps après l'activation des récepteurs, ils sont phosphorylés ce qui entraîne leur découplage fonctionnel et leur **internalisation** par des endosomes. Les récepteurs internalisés peuvent être soit recyclés vers la membrane plasmique ou soit dégradés.

Le **récepteur S1P1 (S1P1R)** est crucial pour la **migration** des lymphocytes T des ganglions lymphatiques vers la circulation périphérique. Cette migration lymphocytaire est régulée par l'expression du récepteur S1P1 et dépend d'un gradient de S1P (concentration plus élevée dans le plasma ou la lymphe que dans les tissus ou les ganglions). La reconnaissance de S1P par les récepteurs S1P1 incite la migration des lymphocytes T naïfs vers la lymphe en suivant le gradient de S1P. En présence de fortes concentrations de S1P dans la circulation, le récepteur S1P1R est réprimé, ce qui permet aux lymphocytes de quitter à nouveau la circulation sanguine pour entrer dans d'autres ganglions lymphatiques. En cas de rencontre avec un antigène étranger dans les ganglions lymphatiques, les lymphocytes T naïfs s'activent entraînant une diminution transitoire de l'expression du récepteur S1P1R qui empêche les lymphocytes de répondre au signal de sortie de S1P et les piègent dans les ganglions. À la fin de la phase de prolifération, les lymphocytes expriment à nouveau le S1P1R à leur surface et peuvent ainsi répondre au gradient de S1P pour quitter les ganglions lymphatiques et rejoindre les sites d'inflammation (2,5).

Le **blocage fonctionnel du récepteur S1P1 par des agonistes ou modulateurs biostables (S1P1M)** entraîne son internalisation qui empêche son recyclage et induit la **séquestration des lymphocytes (naïfs ou activés) dans les ganglions lymphatiques**, en les rendant incapables de répondre au stimulus migratoire de la S1P. La séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques entraîne une **lymphopénie** (témoin de la rétention lymphocytaire dans les ganglions) et **réduit l'inflammation** par la diminution du nombre de lymphocytes sur les sites inflammatoires. Ainsi, S1P est une cible stratégique pour induire la séquestration des lymphocytes dans les ganglions.

La figure 1 illustre la migration lymphocytaire (2,5).

Efficacité et tolérance de l'étrasimod dans la RCH

L'étrasimod est un modulateur sélectif des récepteurs S1P1,4,5 évalué dans la RCH modérée à sévère. L'efficacité a été confirmée dans l'essai de phase 2b **OASIS** et les essais pivots de phase 3 **ELEVATE UC 12 et 52** (6,7,8,9).

ELEVATE UC 12 et UC 52 sont 2 études indépendantes multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'étrasimod à 2 mg/jour per os. Les patients inclus de 16 à 80 ans présentaient une RCH active modérée à sévère, définie par un score Mayo modifié (mMS) compris entre 5 et 9, avec un sous-score endoscopique ≥ 2 .

ELEVATE UC 52 est un essai multicentrique de conception « treat-through », avec une phase d'induction de 12 semaines suivie d'une phase de maintenance jusqu'à

52 semaines, sans re-randomisation. Ce schéma d'étude se rapproche ainsi plus de la vie réelle et permet de mettre en évidence les répondeurs tardifs après S12 (le pourcentage de patients en rémission clinique passant de 27 % à 32 %). En revanche, pour le traitement d'entretien avec ce type d'étude, il n'est pas possible de déterminer s'il est possible de réduire la dose ou d'arrêter le traitement en cas de rémission.

Le **critère de jugement principal** était la proportion de patients en **rémission clinique** à la fin de la phase d'induction dans les deux études, et la phase d'entretien pour l'étude ELEVATE UC 52. La rémission clinique était définie selon les critères de la FDA : mMS ≤ 2 , aucun sous-score > 1 , sous-score rectal ≤ 1 , et sous-score de fréquence des selles ≤ 1 ou diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion. Les **critères secondaires hiérarchisés** incluaient la cicatrisation endoscopique (Mayo Score ≤ 1), la rémission symptomatique, un score composite endo-histologique et endoscopique, et pour UC 52, la rémission sans corticoïdes et la rémission prolongée (à S12 et S52).

Résultats d'efficacité (6,8,9)

Induction de la rémission à S12

Dans l'étude OASIS, la rémission clinique à 12 semaines (S12) était significativement plus fréquente sous étrasimod 2 mg/j que sous placebo (16,9 % vs. 6,0 % ; $p < 0,05$).

Dans ELEVATE UC 12 (n= 354), la rémission clinique à S12 a été atteinte chez 25 % des patients sous étrasimod vs. 15 % sous placebo ($p = 0,026$) et dans ELEVATE UC 52 (n= 433) chez 27 % des patients sous étrasimod vs. 7 % sous placebo ($p < 0,0001$, Δ **19,75 %**).

Maintien de la rémission (entretien) ELEVATE UC52

À 52 semaines, la **rémission clinique** était maintenue chez 32 % des patients traités vs. 7 % sous placebo (Δ 25,4 %, OR 6,54 ; $p < 0,0001$).

Les critères secondaires

Le traitement par étrasimod a permis une **amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation secondaires** dans les 2 études (rémission endoscopique, rémission symptomatiques et endo-histologiques) ainsi qu'une rémission sans corticoïde à la semaine 52 dans ELEVATE UC 52. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

De façon intéressante, la réponse symptomatique était significativement supérieure par rapport au placebo dès la semaine 2 dans l'étude ELEVATE UC 52 et dès la semaine 4 dans ELEVATE UC 12, suggérant que l'étrasimod est une molécule d'action rapide.

La sévérité initiale de la maladie (mMS : 5-7 modéré ou mMS 8-9 : sévère) n'impacte pas le résultat de la réponse clinique à la semaine 12 et le profil de tolérance de l'étrasimod dans l'analyse post-hoc ELEVATE (10).

Une autre analyse post-hoc du programme ELEVATE s'est intéressée à la clairance de la maladie (disease clearance = rémissions associées endoscopique + histologique + symptomatique). Un plus grand nombre de patients recevant l'étrasimod dans ELEVATE UC 52 a atteint cet objectif de clairance de la maladie par rapport aux placebo à S 12 (8,4 % versus 1,5 %) et à S 52 (10,6 % versus 3,7 %, $p < 0,001$) (11).

Tableau 2 : Résultats d'efficacité

Études	N	Induction (S12) Rémission clinique	Entretien (S52) Rémission clinique	Critères secondaires significatifs
OASIS (phase 2)	156	16,9 % vs. 6,0 % (p<0,05)	—	Preuve de concept efficacité
ELEVATE UC 12 (phase 3)	354	25 % vs. 15 % (Δ 10 % ; p=0,026)	—	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse clinique : 62 % vs. 41 % - Amélioration endoscopique : 31 % vs. 19 % (Δ 12 % ; p=0,009) - Rémission symptomatique : 47 % vs. 30 % (Δ 17 % ; p=0,001) - Cicatrisation muqueuse : 16 % vs. 9 % (Δ 7 % ; p=0,036)
ELEVATE UC 52 (phase 3)	433	27 % vs. 7 % (Δ 20 % ; p<0,0001)	32 % vs 7 % (Δ 25 % ; OR 6,54 ; p<0,0001)	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse clinique : 48 % vs. 23 % - Amélioration endoscopique : 37 % vs. 10 % (Δ 27 % ; p<0,001) - Rémission symptomatique : 43 % vs. 19 % (Δ 25 % ; p<0,001) - Cicatrisation endo-histologique : 27 % vs. 8 % (Δ 18 % ; p<0,0001) - Rémission sans corticoïdes : 32 % vs. 7 % - Rémission prolongée (S12 & S52) : 18 % vs. 2 % (Δ 16 %)

Patients naïf vs. non-naïfs de biothérapies/JAKi

Les analyses en sous-groupes (ELEVATE UC pooled) montrent chez les patients naïfs une rémission clinique à S12 (ELEVATE UC 52) sous etrasimod de 31 % vs. 10 % sous placebo et un maintien à 52 semaines de 37 % vs. 8 %. En revanche chez les patients pré exposés (bio/JAKi) la rémission clinique à S12 était moindre de 17,5 % vs. 2,4 % et à S52 de 21 % vs. 5 % avec toujours une différence significative (12). Dans ELEVATE UC 12, le bénéfice était uniquement significatif chez les patients naïfs (27,7 % vs. 16,2 % p= 0,033), mais non chez les pré-exposés (18,9 % vs. 13,2 % p= 0,349).

Les patients préalablement exposés à un anti-intégrine obtenaient une meilleure réponse clinique (54,1 % vs. 27,6 % ; p= 0,030) mais les taux de rémission restaient non significatifs (9,8 % vs. 3,4 %) Dans les analyses en sous-groupes des essais ELEVATE UC, les résultats obtenus par l'etrasimod apparaissent inférieurs chez les patients ayant reçu antérieurement une thérapie avancée. Néanmoins ces résultats peuvent être non significatifs ou impossibles à évaluer en raison du manque de puissance statistique (12).

Le cas particulier de la rectite

Dans les essais classiques, la population de patients avec rectite isolée est souvent exclue. Les essais ELEVATE UC ont permis l'inclusion de patients avec rectite isolée (< 10 cm), dans une limite de 15 % de l'échantillon. La proportion de rectite était faible (≈ 6-10 %).

Ainsi dans ELEVATE UC 12 et 52 une plus grande proportion de patients avec une rectite isolée traités par etrasimod a obtenu une rémission clinique à la semaine 12 (39 % vs. 8 % ; 46 % vs. 29 %) et à la semaine 52 (42 % contre 14 %).

Dans une analyse post-hoc publiée récemment (13), les données de la semaine 12 ont été regroupées à partir des essais ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12 en deux sous-groupes : les patients atteints de rectite isolée et ceux atteints de colite plus étendue (définie par une atteinte rectale ≥ 10 cm). Cette analyse post-hoc a démontré que l'etrasimod 2 mg/j était efficace et bien toléré chez les patients atteints de rectite isolée.

En effet, on retrouvait dans le groupe rectite isolée des améliorations significatives par rapport au placebo avec notamment des taux de rémission clinique à S12 de 42,9 % vs. 13,6 %, à S52 de 44,4 % vs. 11,1 % et une amélioration endoscopique à S12 de 52,4 % contre 22,7 %. Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints de rectite plus étendues.

L'etrasimod apparaît donc comme une option potentielle pour les rectites isolées, même si des données en vie réelle sont nécessaires pour confirmer sa place dans cette situation.

Dans la RCH minime à modérée

Une analyse post hoc a évalué l'efficacité et la tolérance de l'etrasimod à 2 mg/j versus placebo dans un groupe de patients du programme ELEVATE UC (12,52 et 40 JAPAN) présentant une RCH active, légère à modérée au début de l'étude définie par un score Mayo modifié de 4 à 6. Une proportion significativement plus importante de patients recevant l'etrasimod versus placebo a atteint tous les critères d'efficacité (rémission clinique, symptomatiques et amélioration endoscopique) à la semaine 12 et 52 avec un profil de tolérance comparable (14 et 15).

L'étude GLADIATOR multicentrique randomisée en double aveugle présentée à la DDW en mai 2025 n'a pas confirmé ce résultat. En effet l'étude incluant 187 patients avec un score Mayo modifié 4-6 n'a pas montré de différence significative en termes de rémission clinique à S52 entre le groupe recevant l'etrasimod 2 mg/j et le placebo (26 % vs. 18 % p= 0,25). Toutefois, dès la semaine 12, l'etrasimod montrait une supériorité significative pour plusieurs critères secondaires : la rémission clinique, l'amélioration endoscopique et les critères histologiques (16).

Tolérance et sécurité (6,9,10,17,18, 19)

Le profil de tolérance de l'etrasimod apparaît globalement favorable et en rapport avec son mécanisme d'action. Ces effets sont généralement transitoires ou réversibles, mais nécessitent une **surveillance adaptée**.

Deux effets secondaires sont spécifiques aux récepteurs S1P :

- des céphalées/vertiges (jusqu'à 10 % des patients)
- des bradycardies/BAV à la première prise (jusqu'à 3 %)

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la **lymphopénie (11 %)**, les **céphalées (7 %)**, des vertiges, l'élévation modérée des enzymes hépatiques (< 5 %), des infections des voies urinaires et des voies respiratoires, des troubles visuels, une bradycardie, une hypertension artérielle.

Risques et cas particuliers

- **Bradyarythmie [à J1 (1,5 %), à J2 (0,4 %)] et retards de conduction auriculo-ventriculaire [BAV 1^{er}/2^e degré (0,6 %)] en début de traitement** le plus souvent transitoires et asymptomatiques d'où la nécessité d'un ECG pré-thérapeutique et d'une surveillance renforcée en cas de facteurs de risque. Aucun événement grave de BAV ou bradycardie n'a été rapporté dans les deux études.
- **Infections** : dans les essais ELEVATE, il n'existait pas de différence entre le groupe etrasimod et placebo concernant le taux global d'infections ou le risque d'infections graves rares (< 1 %) On observait néanmoins un risque augmenté d'infections urinaires ou respiratoires. Une analyse récente détaillée des risques infectieux retrouve une incidence des infections graves et du zona similaire dans les deux groupes. Parmi les patients recevant de l'etrasimod, aucune association n'a été observée entre un taux de lymphocyte < 0,5 × 10⁹/L et un sur-risque d'infections (17).
- **Réduction du nombre de lymphocytes et du nombre de neutrophiles dans le sang** : l'etrasimod entraîne une réduction moyenne du nombre des lymphocytes dans le sang périphérique de 50 % des valeurs initiales dès la 2^e semaine en raison de la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. La proportion de patients ayant eu un nombre de lymphocytes inférieur à 0,2 × 10⁹/l était de 3,5 % et un nombre de neutrophiles inférieur à 0,5 × 10⁹/L était de 0,2 % dans les études ELEVATE. Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.
- **Élévation des enzymes hépatiques (ALAT > 3N chez 4 %) :** 75 % des patients dont le taux d'ALAT était supérieur à 3 fois la LSN ont poursuivi le traitement par etrasimod avec des valeurs revenant à moins de 3 fois la LSN pendant le traitement. Globalement, le pourcentage d'arrêts du traitement en raison d'élévation des enzymes hépatiques a été de 0,4 % chez les patients traités par etrasimod.
- **Augmentation de la pression artérielle** : L'hypertension a été rapportée comme un effet indésirable chez 2,1 % des patients traités par etrasimod. Tous les événements ont été de sévérité légère à modérée.
- **Œdème maculaire** : les modulateurs du récepteur de la S1P, notamment l'etrasimod, sont associés à un risque accru d'œdème maculaire. Au cours des études ELEVATE un œdème maculaire a été rapporté chez 0,4 % des patients traités par etrasimod. Dans une publication récente regroupant des patients traités par etrasimod

dans diverses pathologies l'incidence de l'œdème maculaire était comparable à celle du placebo (18).

- **Tumeurs malignes** : des cas de tumeurs malignes (notamment cutanées) ont été rapportés chez des patients traités par des modulateurs du récepteur de la S1P (pas dans ELEVATE). En raison du risque potentiel de tumeurs cutanées malignes, les patients traités par etrasimod doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil sans protection. Les patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).
- **Femmes en âge de procréer** : l'etrasimod est contre-indiqué pendant la grossesse et ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il est recommandé d'avoir une contraception efficace au cours du traitement et au moins 14 jours après l'arrêt (ANSM).
- **Prudence chez les patients âgés ≥ 65 ans**, par manque de données, en particulier en ce qui concerne les risques d'infections, d'événements cardiovasculaires et les affections oculaires.

Concernant les événements graves, aucun décès, ni cas de malignité, ni cas de leucoencéphalite multifocale progressive dans ces essais n'ont été décrits.

Les analyses de tolérance dans les sous-groupes naïfs et non-naïfs de thérapie avancées n'ont pas montré de différence majeure (12), ainsi qu'en fonction de la sévérité initiale de la maladie (10).

Comment positionner l'etrasimod dans la prise en charge de la RCH

La multiplication des traitements dans la RCH soulève inévitablement la question du choix optimal, tant en première ligne qu'aux étapes ultérieures de la prise en charge. L'adéquation entre le profil de chaque médicament et les caractéristiques individuelles du patient demeure un élément central dans ce processus décisionnel. Toutefois, la personnalisation du traitement reste encore limitée en pratique courante.

Les modulateurs des récepteurs S1P présentent plusieurs avantages : une demi-vie relativement courte, un effet immunosuppresseur réversible, et surtout une administration orale, pratique pour les patients comme pour les soignants. La posologie est de 2 mg par voie orale en une prise par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. L'etrasimod doit néanmoins être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans, compte tenu de l'absence de données.

À cela s'ajoutent des atouts logistiques et économiques : conservation à température ambiante et absence de nécessité de personnel spécialisé pour l'administration.

Chez les patients naïfs de biothérapie, l'etrasimod représente une option intéressante, en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance et de sa simplicité d'utilisation par voie orale. Les modulateurs des récepteurs S1P pourraient être une alternative de première intention, en limitant la prescription de corticoïde notamment chez les patients sans comorbidité

cardiovasculaire sévère présentant une maladie d'activité minime à modérée en échec des 5-ASA (20). En France, en l'absence d'essais comparatifs directs entre les différents traitements, la **Haute Autorité de Santé (HAS)** a reconnu l'efficacité de l'etrasimod, mais lui a attribué un **SMR modéré** et une **ASMR V**, limitant son remboursement à la **3^e ligne de traitement**, après échec ou intolérance d'un anti-TNF et du vedolizumab. L'etrasimod a ainsi obtenu en septembre 2024 une **AMM européenne**, assortie d'un remboursement restreint à cette indication. Nos possibilités sont donc très limitées, loin des considérations des autres pays (21).

Néanmoins les caractéristiques pharmacologiques de l'etrasimod (demi-vie d'environ 30 heures, un pic plasmatique entre 6 et 8 heures, une atteinte de l'état d'équilibre dès le 7^e jour de traitement, sa réversibilité rapide et la flexibilité de son utilisation clinique) devraient nous inciter à prescrire ce traitement dans des situations de RCH avec un retentissement clinique minime à modérée « non urgent » en 3^e ligne de biothérapie (20).

Les patients atteints de **rectite isolée** constituent une population cible également, en raison de données encourageantes issues des essais cliniques et d'un besoin thérapeutique encore largement insatisfait dans cette population.

Son efficacité reconnue dans la sclérose en plaque pourrait être un atout pour son utilisation chez les patients présentant une RCH associée à une SEP. Son efficacité dans d'autres MEI n'a pas été encore évaluée.

Enfin, compte tenu de leur mécanisme d'action original, et d'une bonne tolérance les modulateurs des récepteurs de la S1P pourraient représenter à l'avenir des partenaires de choix pour des **thérapies combinées** avec des agents biologiques anti-cytokines, permettant à la fois de limiter le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires et de neutraliser l'activité des cellules déjà présentes dans la muqueuse intestinale (22).

Connaître le bilan pré-thérapeutique recommandé avant etrasimod (21,23)

Pour l'**etrasimod (Velsipity®)** dans la rectocolite hémorragique, le **bilan pré-thérapeutique** repose sur les recommandations issues du **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** EMA, de l'**avis HAS** (septembre 2024) et des **recommandations ECCO 2023** pour les modulateurs S1P. À la différence des autres thérapies avancées le bilan pré-thérapeutique demande deux attentions particulières sur le plan cardiologique et ophtalmologique. Une « check list » spécifique est disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/etrasimod>

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

- **Hypersensibilité** à la substance active (etrasimod) ou à l'excipient (tartrazine)
- État d'**immunodéficience**, **lymphopénie** (CI si <0,2 G/L)
- **Infections** actives sévères, infections chroniques actives telles que l'hépatite ou la tuberculose

- **Vaccin vivant atténué au cours des 4 dernières semaines**
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Antécédents cardiologiques au cours des 6 derniers mois** : infarctus du myocarde, angor de poitrine instable, AVC, accident ischémique transitoire (AIT), insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la New York Heart Association (NYHA)
- **Antécédent ou présence d'un bloc auriculo-ventriculaire** (BAV) du deuxième degré de type Mobitz II ou de 3^e degré, d'une maladie du nœud sinusal ou d'un bloc sino-atrial, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel
- **Tumeurs malignes actives**
- **Grossesse, femmes en âge de procréer** n'utilisant pas de méthode de contraception
- **Un œdème maculaire**
- Attention particulière aux traitements concomitants pour exclure les interactions médicamenteuses potentielles. Par exemple la prudence est recommandée pour les patients recevant des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire en raison des effets additifs potentiels sur la diminution de la fréquence cardiaque

Les examens biologiques et complémentaires à réaliser

- **NFS** avec formule : dépistage d'une lymphopénie préexistante
- **Bilan hépatique** : ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine
- **Ionogramme, créatinine, CRP**
- **Sérologies virales** :
 - Virus varicelle-zona (VZV) : vacciner si non immunisé
 - Hépatite B : AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc
 - Hépatite C : Ac anti-VHC ± ARN VHC
 - VIH
- **Dépistage tuberculose** : IGRA (ou IDR) + radio thoracique ou TDM SPC
- **Test de grossesse ou Béta HCG**
- **ECG** de repos : dépister une bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, QT long. (CI absolue si BAV du 2^e ou 3^e degré non appareillé, syndrome du QT long, bradycardie sinusale < 55 bpm).
- **Examen ophtalmologique** : fond d'œil et de la macula recommandé avant l'initiation chez les patients à risque (diabète, uvéite ou rétinopathie), autrement au cours des 3 à 4 mois suivant le début du traitement. **Il n'est pas obligatoire avant l'initiation** chez un patient **sans facteur de risque ophtalmologique** et **sans symptômes visuels**.
- **Consultation spécialisée** si comorbidité à risque (cardiologique, pneumologique, neurologique).

Tableau 3 : Examens pré-thérapeutiques recommandés avant etrasimod

Domaine	Examens recommandés	Justification
Cardiovasculaire	- ECG de repos - Fréquence cardiaque, TA	Exclure BAV $\geq 2^{\circ}$ degré, syndrome du QT long, bradycardie sinusale (<55 bpm)
Infectieux	- Sérologies : • VZV (varicelle) • Hépatite B (AgHBs, AchBs, AchBc) • Hépatite C • VIH • Tuberculose (IDR ou IGRA) Imagerie thoracique	Dépister les infections latentes ou actives avant initiation d'un traitement immunomodulateur
Vaccination	- Vérification du statut vaccinal - Vaccinations inactivés recommandées - Éviter les vaccins vivants pendant le traitement	Risque accru d'infections virales sous lymphopénie
Ophtalmologique (si facteurs de risque) sinon dans les 3 mois	- Fond d'œil avant initiation si diabète, antécédents d'uvéïte, troubles visuels	Risque rare mais possible d'œdème maculaire
NFS + lymphocytes	- NFS complète avec formule	Évaluer le risque de lymphopénie sévère (<0,2 G/L = contre-indication)
Bilan biologique général	- Ionogramme, créatininémie, CRP Bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine)	Bilan de référence
Grossesse	β -HCG ou test de grossesse	Exclure une grossesse avant traitement

Mise à jour vaccinale

- Vaccins vivants atténués **contre-indiqués pendant le traitement** et pendant 4 semaines après l'arrêt.
- Administrer vaccins vivants atténués ≥ 1 mois avant l'initiation.
- Vaccins inactivés recommandés (grippe, pneumocoque, hépatite B, zona).

Connaître les principaux éléments de surveillance (tableau 4)

Dans ce chapitre en dehors de la surveillance habituelle réalisée chez les patients sous thérapie avancées, il convient

de surveiller des effets secondaires spécifiques à cette molécule. Nous insisterons essentiellement sur ces points pour une information plus concise.

Surveillance clinique

À chaque consultation ou suivi téléphonique :

- Surveiller la tolérance cardiovasculaire (palpitations, malaise, vertiges).
- Interroger sur l'existence de troubles visuels (baisse de vision, vision trouble) pouvant évoquer un œdème maculaire.
- Dépister tout symptômes neurologiques (syndrome démyélinisant rare). Si une LEMP est suspectée : suspendre le traitement jusqu'à ce que la LEMP ait été exclue par une évaluation diagnostique appropriée.

Tableau 4 : Surveillance sous traitement par etrasimod

Examen	Fréquence	Objectif
NFS avec formule	1 mois, puis tous les 3-6 mois	Détecter lymphopénie
Bilan hépatique	1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois	Surveiller cytololyse/cholestase
ECG / FC	Avant initiation et si symptômes	Dépistage bradycardie, trouble conduction
Fond d'œil	Si symptômes visuels ou facteurs de risque	Dépistage œdème maculaire
Ionogramme, créatinine	Annuel ou si risque	Fonction rénale
CRP \pm calprotectine fécale	Suivi inflammation et réponse	Selon évaluation clinique
Surveillance dermatologique	Annuelle	Risque CCNM
Surveillance clinique	Chaque visite	Tolérance cardiaque, neurologique, visuelle, cutanée

Tableau 5 : Surveillance biologique

Examen	Objectif	Fréquence recommandée
NFS avec formule	Détecter lymphopénie	1 mois après le début, puis tous les 3 à 6 mois
Bilan hépatique (ALAT, ASAT, PAL, bilirubine)	Dépister cytolyse/cholestase	1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois
CRP± calprotectine fécale	Suivi inflammation et réponse	Selon évaluation clinique
Ionogramme, créatinine	Fonction rénale	Annuel ou si facteur de risque

Surveillance biologique (tableau 5)

Étant donné que le mécanisme d'action de l'etrasimod induit la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, on observe une diminution du taux de lymphocyte d'environ 50 % à la semaine 2. Par la suite, le taux de lymphocyte reste relativement stable.

Surveillance cardiologique

- **ECG :**
 - Au moindre symptôme de bradycardie ou de trouble de conduction.
 - Si introduction de médicament bradycardisant.
- **Fréquence cardiaque :**
 - À l'initiation et lors des visites de suivi.

Cas particulier : chez les patients ayant une fréquence cardiaque au repos < 50 bpm, un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré [type Mobitz I] ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque :

- Une surveillance de 4 heures après la première dose est recommandée en vue de détecter tout signe et symptôme de bradycardie symptomatique (notamment sensations vertigineuses) avec mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures.

Il est recommandé d'effectuer un ECG avant et à la fin de cette période de 4 heures. Une surveillance supplémentaire est recommandée chez les patients, si à la fin de la période de 4 heures :

- La fréquence cardiaque est < 45 bpm.
- L'ECG révèle des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus.
- L'intervalle QTc est ≥ 500 ms.

Surveillance ophtalmologique

Il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmique (fond d'œil) :

- Régulièrement chez les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéïte ou de rétinopathie sous-jacente/co-existante.
- Chez les patients développant une modification de la vision.

En cas d'œdème maculaire confirmé, il faut interrompre le traitement. La décision de réintroduire le traitement après résolution doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour chaque patient.

Surveillance dermatologique

Informers les patients de ne pas s'exposer au soleil sans protection afin de prévenir le développement de tumeurs malignes cutanées (CCNM). Il faudra s'assurer que les patients ne reçoivent pas de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).

Conclusion

L'etrasimod, par son mécanisme d'action ciblant les récepteurs S1P et sa prise orale quotidienne, constitue une option thérapeutique innovante dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Les essais cliniques ont montré une efficacité dès la phase d'induction, avec un maintien de la rémission à moyen terme, associé à un profil de tolérance globalement favorable. Bien que son remboursement en France soit limité, les données issues des essais cliniques ouvrent des perspectives intéressantes, notamment pour les rectites isolées et les formes légères à modérées. Dans un arsenal thérapeutique désormais très large, la place de l'etrasimod devra être définie au fil de l'accumulation de données de pratique clinique, en tenant compte du profil des patients, des alternatives disponibles et des contraintes médico-économiques.

Références

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, *et al.* Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770.
2. Wang J, Al-Lami A, Varela E, *et al.* The sphingosine-1-phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor axis: a unique therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(3):277-291.
3. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, *et al.* Modulation of sphingosine-1-phosphate in ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):413-420.
4. Peyrin-Biroulet L, Christopher R, Behan D, *et al.* Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):495-503.
5. Cuvillier O. Les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. *La Lettre du Pharmacologue*. 2012;26(2):45-50.
6. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, *et al.* Etrasimod as induction therapy for ulcerative colitis (OASIS): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10216):42-52.
7. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, *et al.* Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):550-561.
8. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: ELEVATE UC 52. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):60-72.

9. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401(10383):1159-1171.
10. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Vermeire S, *et al.* Efficacy and safety of etrasimod stratified by baseline modified Mayo score: post hoc analysis from the phase 3 ELEVATE UC program. *Inflamm Bowel Dis*. 2025; Feb 28.
11. Magro F, Sandborn WJ, Vermeire S, *et al.* Endoscopic, histologic, and composite endpoints in patients with ulcerative colitis treated with etrasimod. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(2):341-350.e6.
12. Vermeire S, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Impact of prior biologic or JAK inhibitor therapy on efficacy and safety of etrasimod in the ELEVATE UC trials. *J Crohns Colitis*. 2024;18(11):1780-1794.
13. Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Vermeire S, *et al.* Efficacy and safety of etrasimod in patients with isolated proctitis: results from the phase 3 ELEVATE UC program. *J Crohns Colitis*. 2024;18(8):1270-1282.
14. Takeuchi K, Watanabe K, Matsumoto T, *et al.* Efficacy and safety of etrasimod in patients with ulcerative colitis in Japan: data from the phase 3 ELEVATE UC 12 and UC 40 Japan trials. *Digestion*. 2025;106(3):167-175.
15. Yarur AJ, D'Haens G, Baert F, *et al.* Etrasimod efficacy in mildly to moderately active ulcerative colitis (modified Mayo score 4–6): ELEVATE UC clinical programme. Poster presented at ECCO 2025; Berlin, Germany.
16. Danese S, Peyrin-Biroulet L, Vermeire S, *et al.* GLADIATOR study. Abstract CO798. *Digestive Disease Week (DDW)*. 2025; San Diego, USA.
17. Regueiro M, Sandborn WJ, Sands BE, *et al.* Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection events from the ELEVATE UC clinical programme. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1596-1605.
18. Dubinsky MC, Wu J, McDonnell A, *et al.* Low incidence of macular edema and other ocular events in the etrasimod development program. *J Crohns Colitis*. 2025;19(5):jjae173.
19. European Medicines Agency (EMA). Velsipity® (etrasimod): summary of product characteristics. EMA/CHMP/363872/2024.
20. Glassner K, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Therapeutic potential of etrasimod in the management of moderately-to-severely active ulcerative colitis: evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:337-345.
21. Haute Autorité de Santé (HAS). Velsipity® (étrésimod): avis de la Commission de la transparence, SMR/ASMR. Septembre 2024.
22. Kitsou K, Danese S, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Targeting the sphingosine-1-phosphate pathway: new opportunities in inflammatory bowel disease management. *Drugs*. 2024;84(10):1179-1197.
23. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, *et al.* ECCO guidelines on ulcerative colitis: pharmacological treatment. *J Crohns Colitis*. 2023.

5

Les cinq points forts

- L'etrasimod est un **modulateur sélectif des récepteurs 1, 4, 5** de la sphingosine 1 phosphate qui séquestre les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, empêchant ainsi leur migration vers la muqueuse colique.
- Il est administré en une **prise orale unique quotidienne** de 2 mg, sans titration.
- L'etrasimod **a montré une efficacité** dès l'induction, avec un maintien prolongé de la rémission clinique et endoscopique jusqu'à 52 semaines dans la rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère, ainsi que dans des situations particulières comme la **rectite isolée**.
- En France, son **remboursement est limité à la troisième ligne** de thérapies avancées dans la RCH, après l'échec ou l'intolérance d'au moins un anti-TNF et du vedolizumab.
- Les effets secondaires prévisibles (bradycardie transitoire et lymphopénie) sont généralement bénins. **Un bilan pré-thérapeutique spécifique** comprenant test de grossesse (toxicité embryo-fœtale), ECG (bradycardie, BAV) et fond d'œil (risque maculaire) est nécessaire.