

RÉLUGOLIX/ESTRADIOL/ACETATE DE NORÉTHISTÉRONÉ : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE DANS LES DOULEURS LIÉES À L'ENDOMÉTRIOSE

Relugolix/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain

Hannah A. Blair

Accepted: 27 February 2024 / Published online: 9 April 2024

© Springer Nature 2024, corrected publication 2024

Mots-clés :

Endometriosis ; Relugolix/ estradiol/norethisterone acetate ; medical treatment



Camélia BEN SALAH

Docteur junior
en gynécologie médicale
Paris



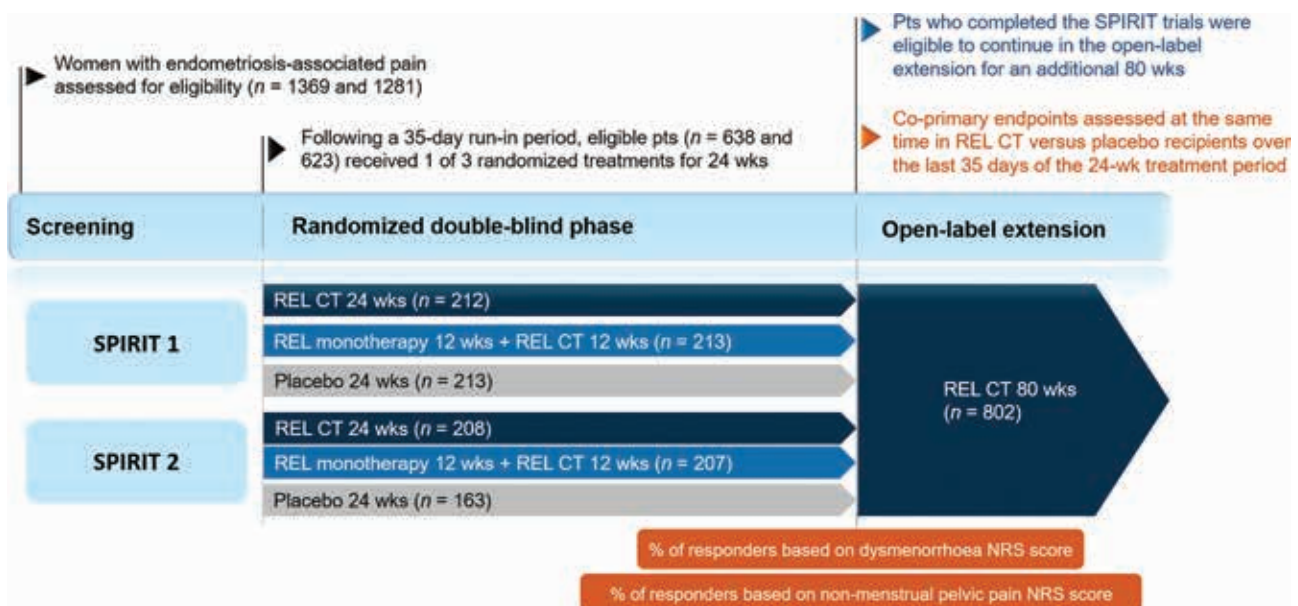
D^r Hanna KHIDER

Assistante gynécologie médicale
à l'Hôpital Port Royal et à l'Hôpital
Européen Georges Pompidou
Paris

L'endométriose est une pathologie inflammatoire chronique fréquente affectant environ 10 % des femmes en âge de procréer. Elle se manifeste principalement par des douleurs pelviennes chroniques, des dysménorrhées ainsi que des dyspareunies avec un impact négatif sur la qualité de vie des patientes. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'endométriose sont complexes, incluant des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux. D'un point de vue hormonal, il est établi que cette pathologie dépend des estrogènes ce qui justifie une stratégie thérapeutique visant à réduire le taux d'estrogènes circulants.

Une combinaison orale à dose fixe de relugolix/estradiol/norethistérone acétate Myfembree® (États-Unis) ; Ryeqo® (UE) a été approuvée comme stratégie thérapeutique dans l'endométriose. Le relugolix, un antagoniste des récepteurs de la GnRH administré par voie orale, diminue les niveaux d'estradiol et de progestérone. Cette action est associée à une « add-back thérapie » par estradiol/norethistérone acétate, visant à améliorer la tolérance clinique et à minimiser les effets sur la densité minérale osseuse.

Cette étude synthétise les résultats d'efficacité et de tolérance issus des deux principaux essais de phase 3 évaluant le relugolix/estradiol/norethistérone acétate dans la prise en charge de l'endométriose.



Matériel et méthode

L'efficacité et la tolérance de la thérapie combinée au relugolix ont été évaluées au cours de deux essais cliniques de phase 3, multicentriques, randomisés et en double aveugle, menés sur les cinq continents de novembre 2017 à décembre 2019 (**SPIRIT 1** et **SPIRIT 2**). Les patientes incluses étaient non ménopausées, âgées de 18 à 50 ans avec atteinte d'endométriose diagnostiquée par chirurgie ou non, avec ou sans analyse histologique, ou bien avaient eu un diagnostic histologique d'endométriose dans les dix années précédentes.

Pour être éligible à la randomisation, elles devaient présenter des douleurs pelviennes menstruelles ou non menstruelles, modérées à très sévères, évaluées sur une échelle numérique (score NRS de 0 à 10).

Les critères d'exclusion comprenaient une déminéralisation osseuse, évaluée par l'ostéodensitométrie avec un Z score < -2

au niveau lombaire et fémoral, des antécédents de douleurs pelviennes chroniques non liées à l'endométriose, et des contre-indications au traitement hormonal.

Les patientes éligibles étaient ensuite randomisées de manière équilibrée (1:1:1) pour recevoir la thérapie combinée au relugolix pendant 24 semaines, ou la thérapie combinée au relugolix de manière différée (12 semaines de relugolix en monothérapie suivies de 12 semaines de thérapie combinée au relugolix), ou un placebo pendant 24 semaines.

Les critères de jugement principaux étaient l'amélioration des scores de dysménorrhée et de douleurs pelviennes non menstruelles basée sur les échelles numériques d'évaluation à la semaine 24 de traitement.

Une extension à un seul bras d'étude de SPIRIT 1 et SPIRIT 2 a ensuite été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement à long terme jusque deux ans.

Résultats

Au total, 638 patientes ont été randomisées dans l'étude SPIRIT 1 (212 [33 %] ont reçu la thérapie combinée au relugolix ; 213 [33 %] la thérapie combinée différée ; 213 [33 %] un placebo), et 623 patientes dans l'étude SPIRIT 2 (208 [33 %] ont reçu la thérapie combinée au relugolix ; 207 [33 %] la thérapie combinée différée ; 208 [33 %] un placebo).

À l'inclusion, l'âge moyen des patientes était de 34 ans et 91 % des patientes étaient caucasiennes. La proportion de patientes prenant des opioïdes était de 29 % dans SPIRIT 1 et de 48 % dans SPIRIT 2. Parmi les 3 groupes, 50 à 60 % des patientes avait un score NRS pour les dysménorrhées supérieur ou égal à 7 et 70 à 80 % des patientes avait un score NRS pour les douleurs pelviennes non menstruelles supérieur ou égal à 4.

Efficacité de la thérapie combinée au relugolix

Dans les deux essais cliniques, le traitement combiné au relugolix par rapport au placebo a significativement amélioré les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non menstruelles liées à l'endométriose (SPIRIT 1 : 75 % et 72 % contre 27 % pour la dysménorrhée ; 59 % et 58 % contre 40 % pour les douleurs pelviennes non menstruelles / SPIRIT 2 : 75 % et 73 % contre 30 % pour la dysménorrhée ; 66 % et 53 % contre 42 % pour les douleurs pelviennes non menstruelles). Le traitement semble être efficace dès la 8^{ème} semaine pour les dysménorrhées et dès la 12^{ème} semaine pour les douleurs pelviennes non menstruelles. Une amélioration significative des douleurs pelviennes globales, des dyspareunies, une amélioration de la qualité de vie et une réduction de l'utilisation d'opioïdes ont également été observées.

Parmi ces patientes, 802 étaient éligibles pour continuer l'extension de l'étude à long terme. À la semaine 104, la plupart des patientes étaient libres d'analgésiques (75 %) ou libres d'opioïdes (91 %) et une amélioration de la qualité de vie a été observée sur le long terme.

Tolérance de la thérapie combinée au Rélugolix

Les effets secondaires notables rapportés étaient des céphalées (33 % contre 26 %), des symptômes vasomoteurs (13 % contre 7 %), des troubles de l'humeur (9 % contre

7 %), des saignements utérins anormaux (7 % contre 5 %) et une baisse de libido (4 % contre 1 %).

Concernant l'impact sur la densité osseuse, une réduction minimale a été observée chez les patientes ayant reçu la thérapie combinée au relugolix pendant 24 semaines (-0.49 % contre +0.09 % à la semaine 12 ; -0.72 % contre +0.12 % à la semaine 24). Les résultats étaient similaires lors de l'étude prolongée sur deux ans.

Discussion / Conclusion

La combinaison orale à dose fixe de relugolix/estradiol/noréthistérone acétate Myfembree® (États-Unis) ; Ryeqo® (UE)] est recommandé en Europe comme traitement médical des douleurs liées à l'endométriose en seconde intention.

Dans les 2 essais cliniques de phase III, la thérapie combinée au relugolix a permis l'amélioration significative des dysménorrhées et des douleurs pelviennes non menstruelles chez les patientes atteintes d'endométriose modérée à sévère.

Une diminution significative des douleurs pelviennes globales, des dyspareunies ainsi qu'une nette diminution de l'utilisation d'analgésiques et d'opioïdes a été observé. Cette efficacité semble maintenue sur le long terme jusqu'à 24 mois.

La tolérance clinique semble bonne avec un impact sur la densité osseuse qui semble faible, même en cas d'utilisation prolongée jusqu'à 24 mois. Une des principales limites de cette étude est l'absence de comparaison avec un autre traitement actif.

Take Home Messages

- La spécialité médicale Ryeqo® (relugolix/estradiol/acétate de noréthistérone 40/1/0,5 mg) est recommandé en Europe comme traitement médical des douleurs liées à l'endométriose en seconde intention.
- Bonne tolérance clinique et osseuse avec impact osseux faible sur le long terme, évalué jusqu'à 24 mois.

