



Douleur et endométriose : Un arsenal thérapeutique enrichi

Dr Mathilde Bourdon

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, AP-HP, Cochin Paris centre, Department of Gynecology Obstetrics II and Reproductive Medicine, Paris, France

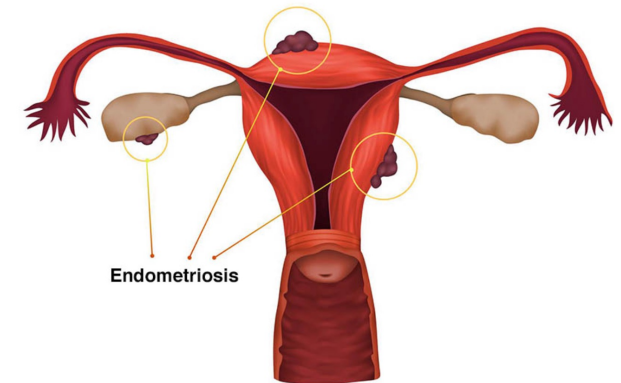
Inserm, Unité de recherche U1016 – équipe Pr F. Batteux, Institut Cochin, Paris, France

Conflits d'interets

Nom	Subventions pour la recherche	Conférences	Conseil scientifique consultatif
Ibsa	☐	☒	☐
Organon	☐	☒	☐
Merck	☒	☒	☐
Gedeon Richter	☒	☒	☒
Ferring	☒	☒	☐

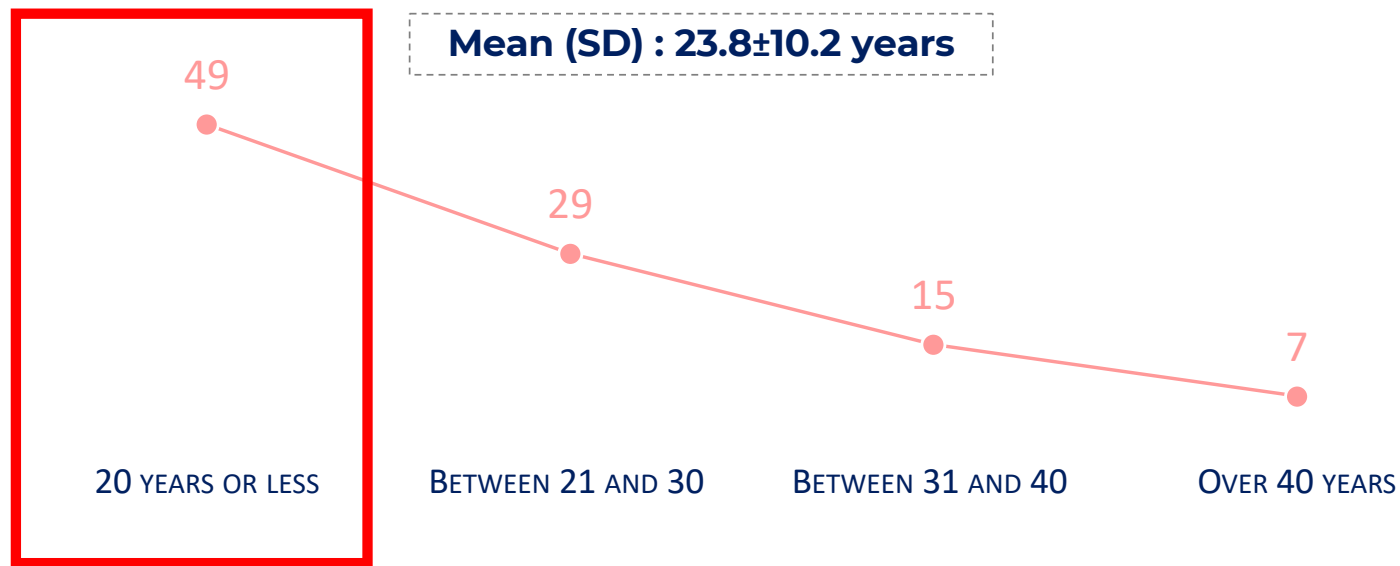
Endométriose

- L'endométriose touche **10 % des femmes en âge de procréer**
- Maladie **chronique et récidivante**, nécessitant une prise en charge au long cours
- Symptômes **polymorphes**, allant d'une absence de signes à des douleurs invalidantes



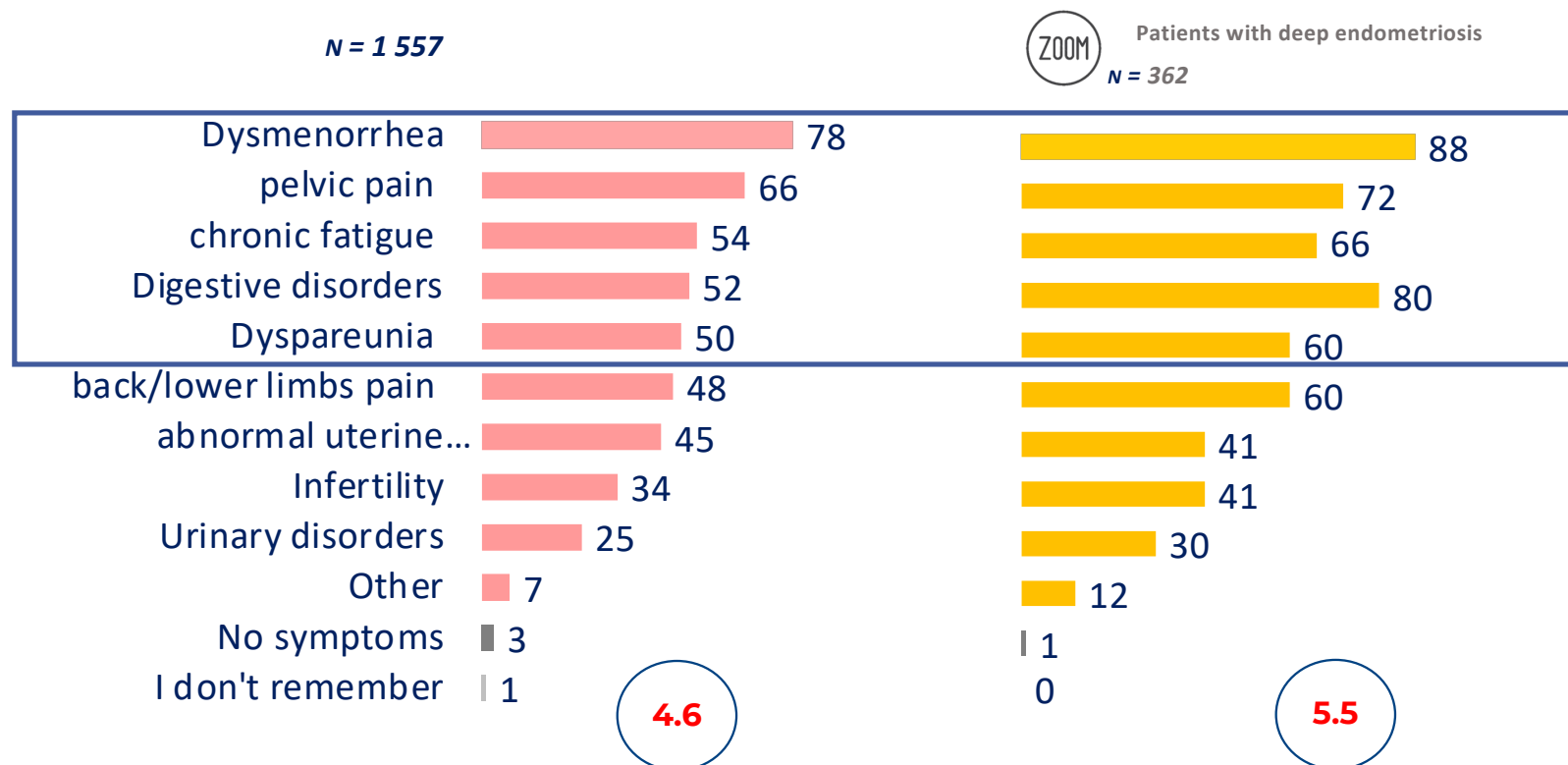
Endometriose : age aux premiers symptomes

PATIENTS WITH AT LEAST ONE SYMPTOM
N = 1506



Q2. At what age did you first experience the symptoms of endometriosis?

Type de symptômes au début de la maladie



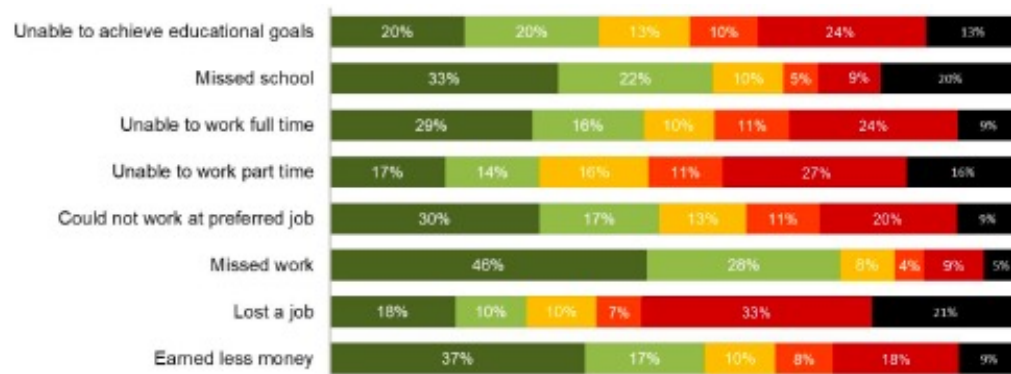
Q1. What are all the symptoms you experienced when you started suffering from your endometriosis?

Endometriosis

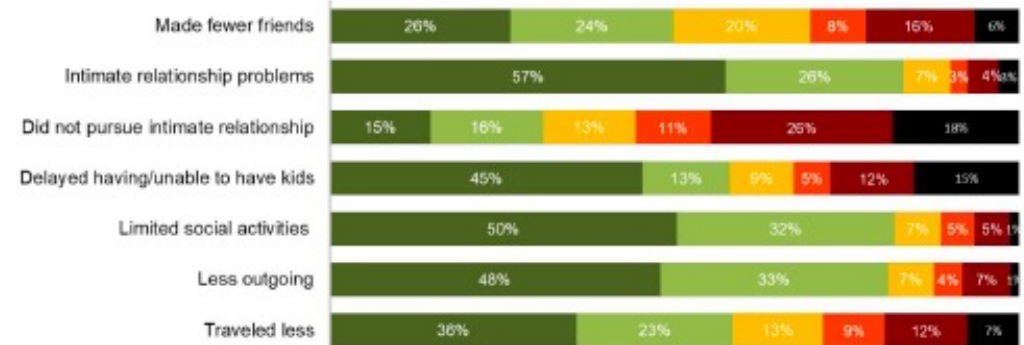
Impact of endometriosis on women's life decisions and goal attainment



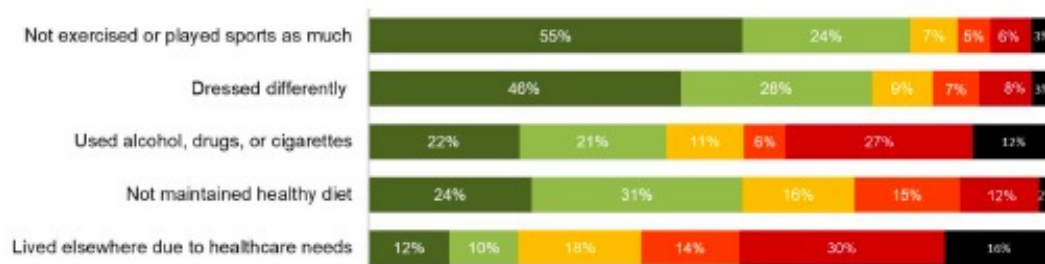
Educational and professional achievements



Social life and relationships



Physical well-being



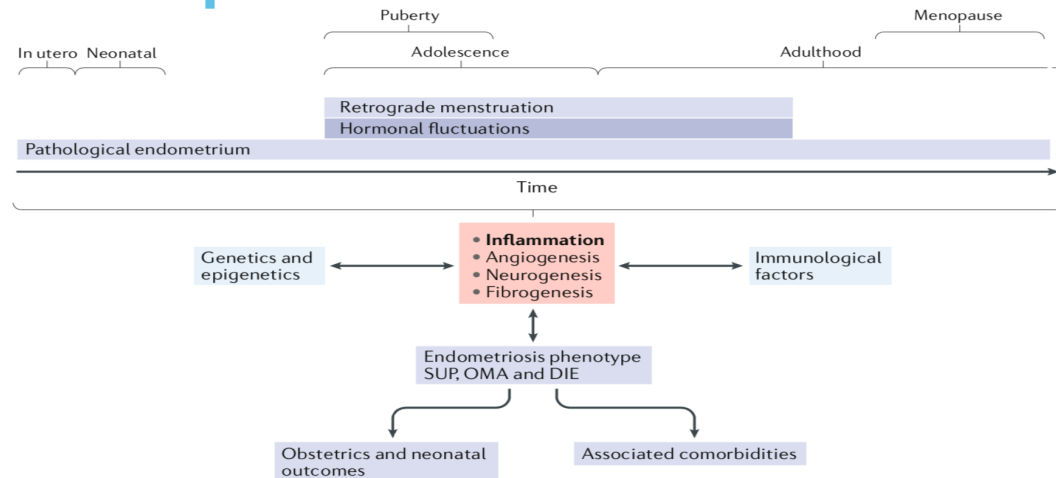
Overall life course



Anonymous online survey
743 women
USA

Traitement médical de l'endométriose

Les questions qu'il faut se poser?



REVIEWS

Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis
Charles Chapron^{1,2,3,*}, Louis Marcellin^{1,2,3}, Bruno Borghese^{1,2,3} and Pietro Santulli^{1,2,3}

Endométriose : toute la vie

Enjeux différents selon l'âge: Adolescence / Adulte

- Symptomatologie douloureuse ?
- Adénomyose associée : Saignements anormaux associés ?
- Le besoin contraceptif ?
- Désir de grossesse ?

Les options thérapeutiques

Endométriose douloureuse

- **Traitements médicaux**

- Traitements hormonaux :

- Contraceptifs oraux combinés (COC)

- Progestatifs seuls (ex : désogestrel, diénogest, drospirénone)

- Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)

- Agoniste GnRH

- Antagoniste GnRH

- Traitements non hormonaux :

- AINS

- Antalgiques

- Neuromodulateurs

- **Traitement chirurgical**

- **Approche multidisciplinaire**

- Physiothérapie, relaxation, yoga

- Accompagnement psychologique

- Sexothérapie en cas de dyspareunie

- Nutrition, ...

Les options thérapeutiques

Endométriose douloureuse

• Traitements Hormonaux

Contraceptifs oraux combinés (COC)

Progestatifs seuls (ex : désogestrel, dienogest, drospirénone)

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)

Agoniste GnRH

Antagoniste GnRH



Recommendations (11-12)

It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.

⊕⊕⊕○

The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.

GPP

Les traitements hormonaux

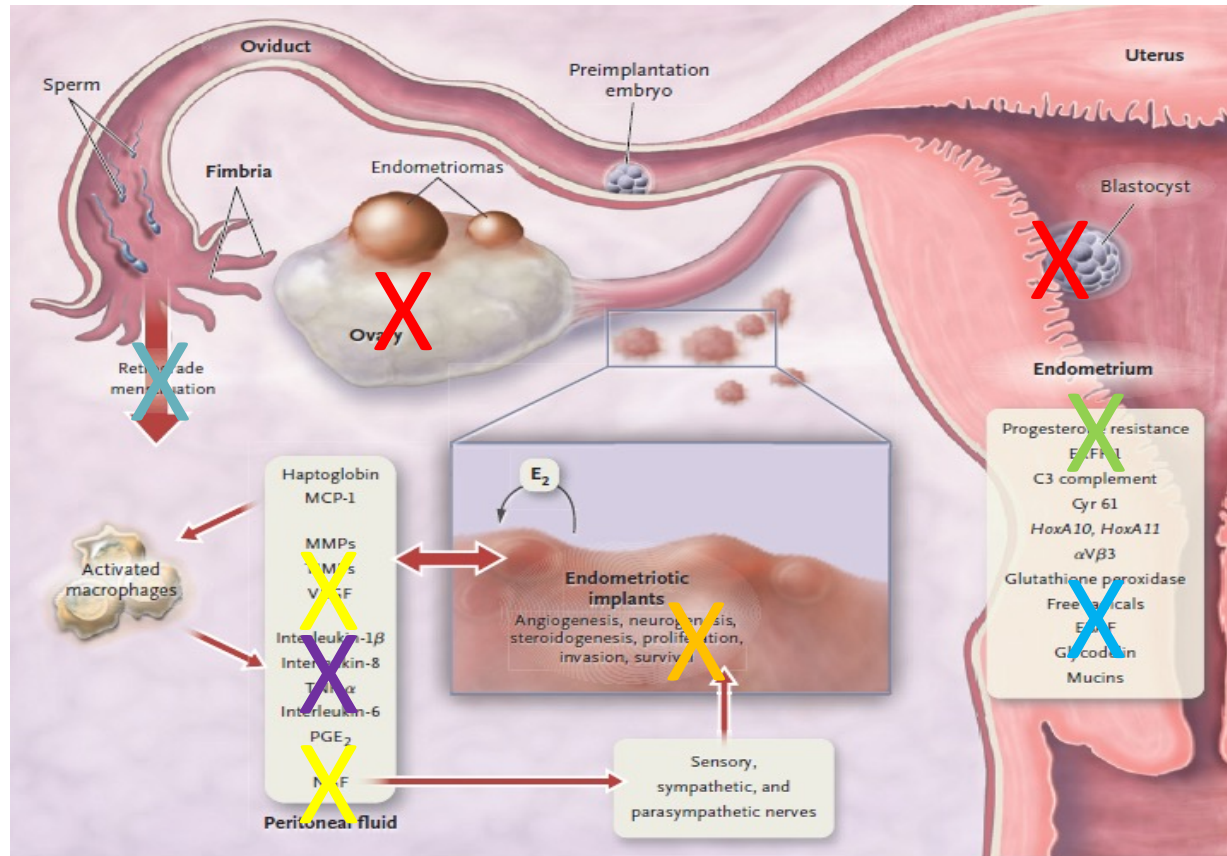
Mécanismes d'actions

Inhibition de l'axe gonadotrope :

- Aménorrhée
- Diminution la sensibilité aux œstrogènes

Suppression du reflux menstruel

Restauration de la sensibilité à la progestérone



Diminution de l'inflammation

Diminution de la prolifération cellulaire
Augmentation de l'apoptose

Diminution de la neuro angiogenèse

Diminution du stress oxydant

- Effet suspensif sur les symptômes douloureux
- Pas d'effet curatif de la maladie endométriosique
- Non adapté en cas de désir de grossesse

Les options thérapeutiques

Endométriose douloureuse

• Traitements Hormonaux

Contraceptifs oraux combinés (COC)

Progestatifs seuls (ex : désogestrel, diénogest, drospirénone)

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)

Agoniste GnRH

Antagoniste GnRH

Recommendations (11-12)

It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.

⊕⊕⊕○

The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.

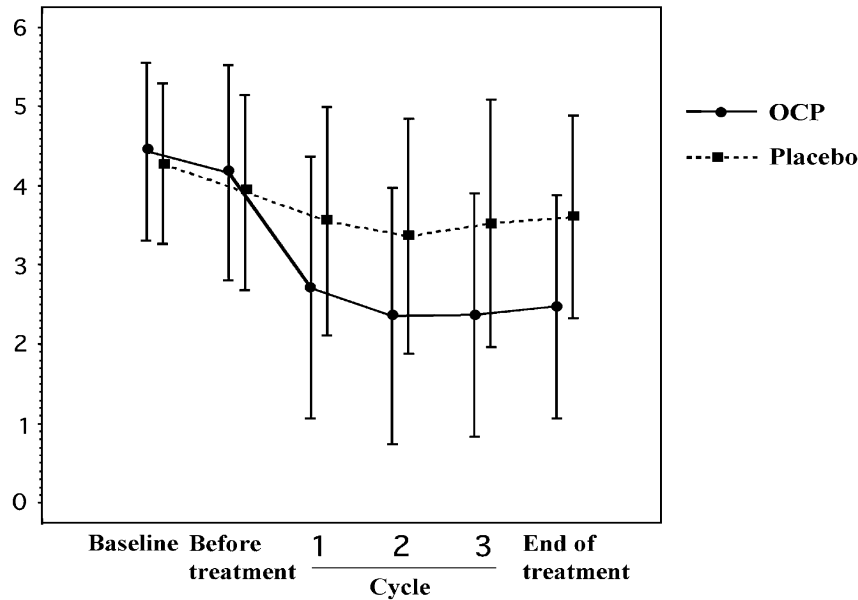
GPP

Endometriosis: Combined oral contraceptives

Monophasic OCP (ethinyl-estradiol 0.035 mg plus norethisterone 1 mg) *versus* placebo

Phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study

Total dysmenorrhea score (m + SD)

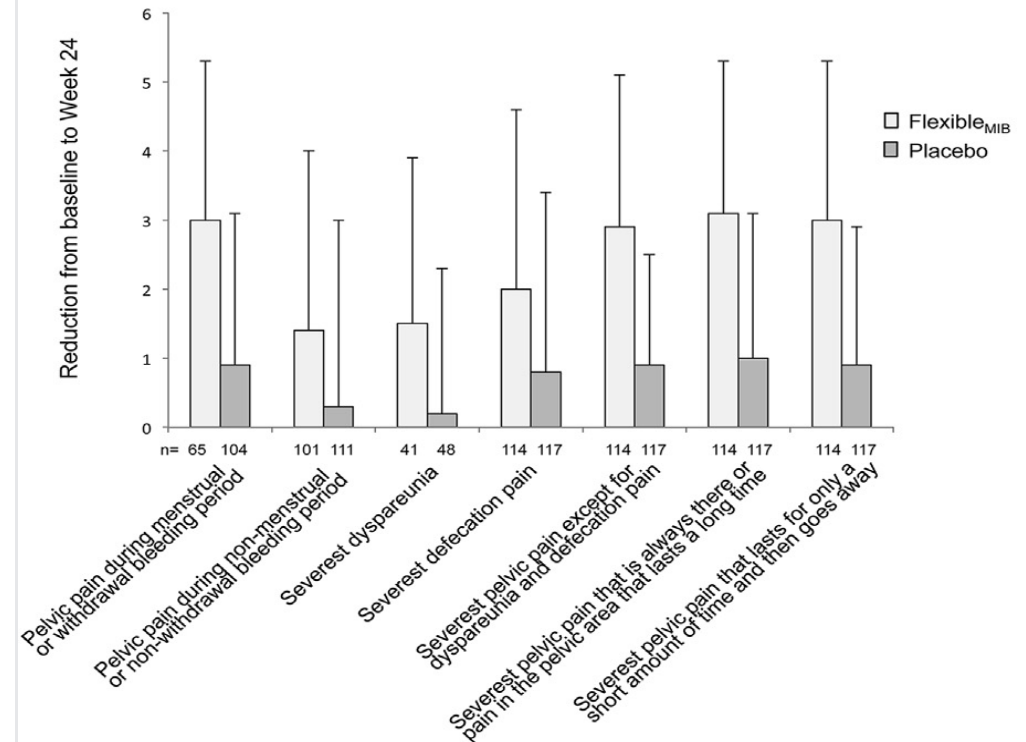


This study clearly demonstrate that OCPs could be used to effectively and safely treat pain associated with endometriosis.

Harada *et al.*, Fertil Steril (2008)

Ethinylestradiol 20 ug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen (FlexibleMIB) compared with placebo

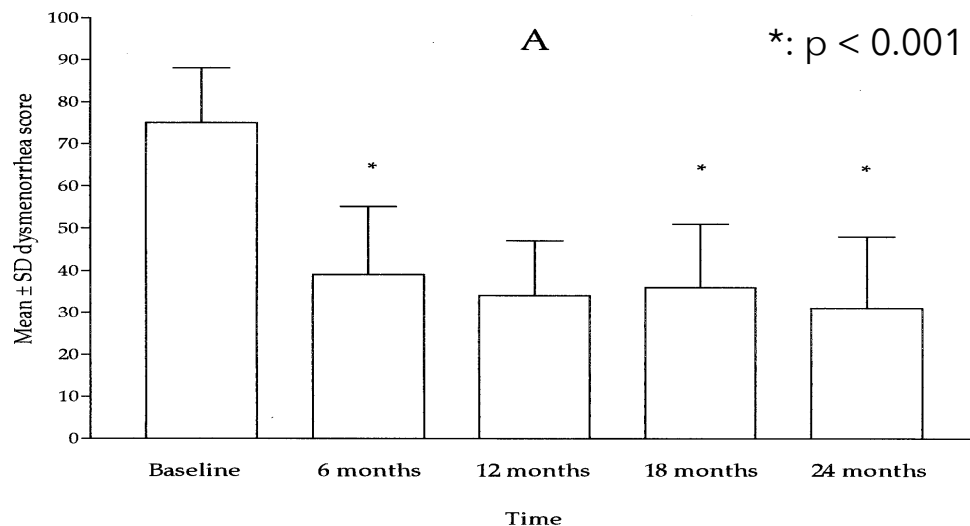
Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study



Harada *et al.*, Fertil Steril (2017)

Endometriosis and OCPs: continuous versus cyclic ?

50 women who underwent surgery for endometriosis in the previous year and experienced recurrent dysmenorrhea despite cyclic OC use.



**Variations of intensity of DM VAS scores
after switch from cyclic to continuous OCPs use**

Vercellini *et al.*, Fertil Steril (2003)

Human Reproduction Open, pp. 1–26, 2022
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

human
reproduction
open

ESHRE PAGES

ESHRE guideline: endometriosis[†]

Recommendations (13-14)

It is recommended to prescribe women a combined hormonal contraceptive (oral, vaginal ring or transdermal) to reduce endometriosis-associated dyspareunia, dysmenorrhea, and non-menstrual pain.

⊕⊕○○

Women suffering from endometriosis-associated dysmenorrhea can be offered the continuous use of a combined hormonal contraceptive pill.

⊕⊕○○

Becker *et al.*, Hum Reprod Open(2022)

Les options thérapeutiques

Endométriose douloureuse

• Traitements Hormonaux

Contraceptifs oraux combinés (COC)

Progestatifs seuls (ex : désogestrel, diénogest, drospirénone)

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)

Agoniste GnRH

Antagoniste GnRH

Recommendations (11-12)

It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.

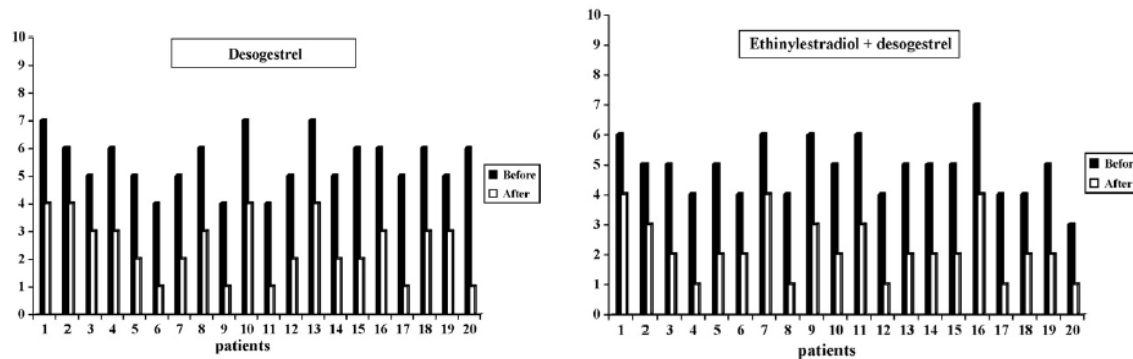
⊕⊕⊕○

The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.

GPP

Traitement médical de l'endométriose douloureuse : les micropogestatifs

Essai randomisé 40 femmes endométriose modérée (Stade I ou II) suivi 6 mois comparant 75µg/j de désogestrel versus COP

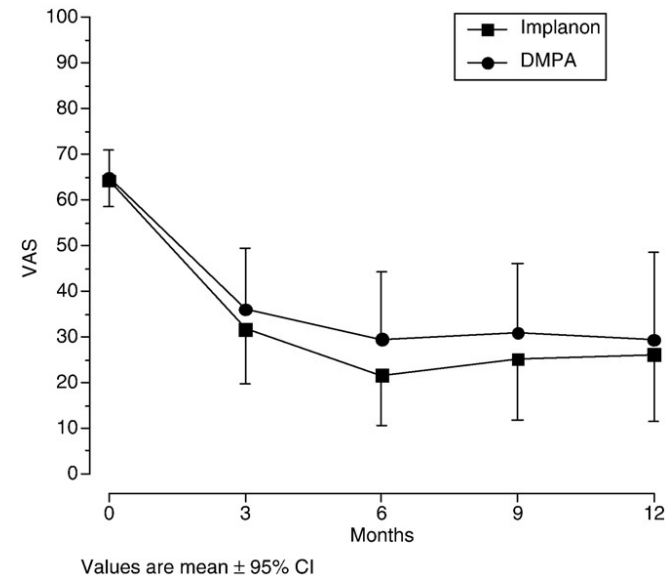


Score VAS individuel avant et après 6 mois de traitement

- Amélioration significative des douleurs pelviennes et des dysménorrhées dans les 2 groupes ($p < 0.001$)

Razzi et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007

Essai randomisé 41 femmes → suivi 1 an
Implant étonogestrel versus DMPA IM 150 mg / 3 mois



- Efficacité identique sur symptômes d'endométriose

Walch et al. Contraception 2009

Dienogest et Endométriiose



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

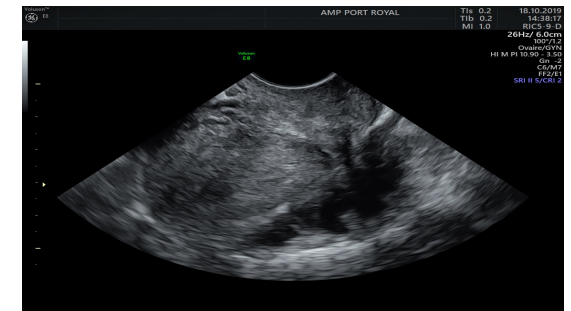
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Full lenght article

Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission

Evaluation of pain symptoms in women with DIE treated with dienogest for 12 months (n = 30).

	beginning Mean $\pm$ sd	6 months Mean $\pm$ sd	12 months Mean $\pm$ sd	0–12 months <i>p</i> -value*
AVS – Dysmenorrhea	5,7 $\pm$ 3,8	1,2 $\pm$ 2,3	0,7 $\pm$ 1,6	<0,0001
AVS – pelvic pain	4,0 $\pm$ 3,6	1,7 $\pm$ 2,5	1,2 $\pm$ 2,1	<0,0001
AVS – Dyspareunia	5,3 $\pm$ 3,1	3,0 $\pm$ 3,2	3,7 $\pm$ 3,3	0,0093
AVS – intestinal pain	3,8 $\pm$ 3,4	2,2 $\pm$ 3,2	1,4 $\pm$ 2,4	<0,0001
AVS – urinary pain	0,6 $\pm$ 1,9	0,4 $\pm$ 1,5	0,4 $\pm$ 1,3	0,250



Lenoardo-Pinto et al, EJOG 2017

- Dienogest efficace sur les dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes et dyschésies
- Pas d' effet sur le volume des nodules de DIE

Efficacité du DNG sur la réduction du volume des endométriomes

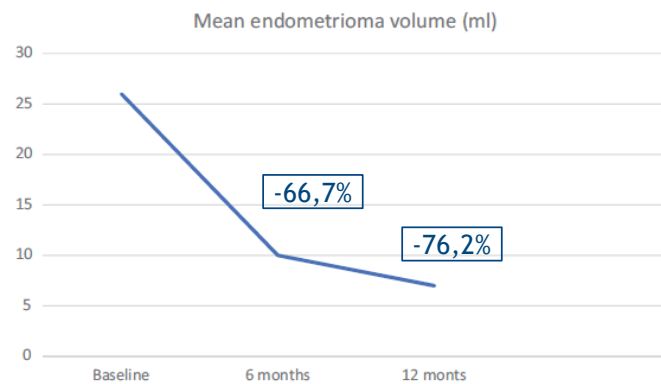
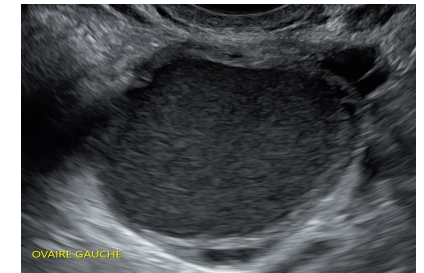
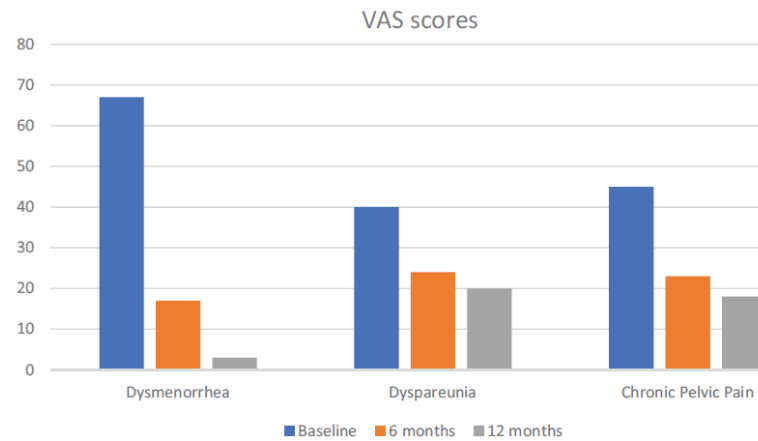
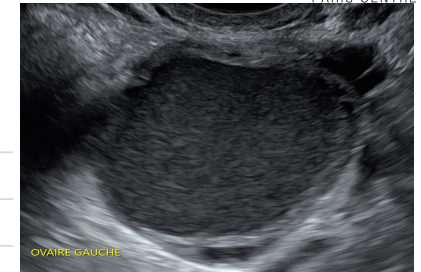
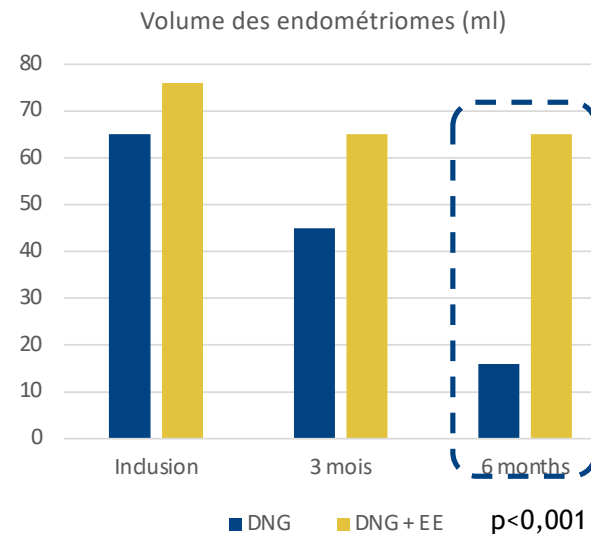
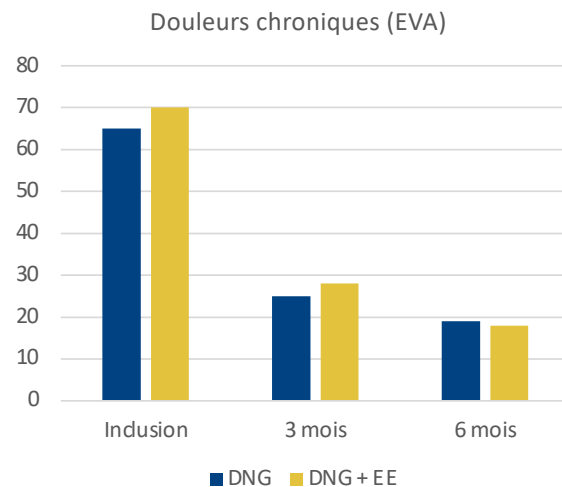


Figure 1. The mean volume reduction of endometriomas.



- Le DNG est efficace sur les symptômes douloureux ET sur la diminution du volume des endométriomes
- Le DNG a permis une diminution du volume moyen des endométriomes -66,7% après 6 mois et 76,2 % après 12 mois

Efficacité du DNG vs EE/DNG sur la réduction du volume des endométrioses



- Effet comparable sur la symptomatologie
- Le volume des endométrioses a été plus réduit avec le DNG 2 mg en monothérapie

Efficacité du Dienogest sur les douleurs : Résultats au long cours

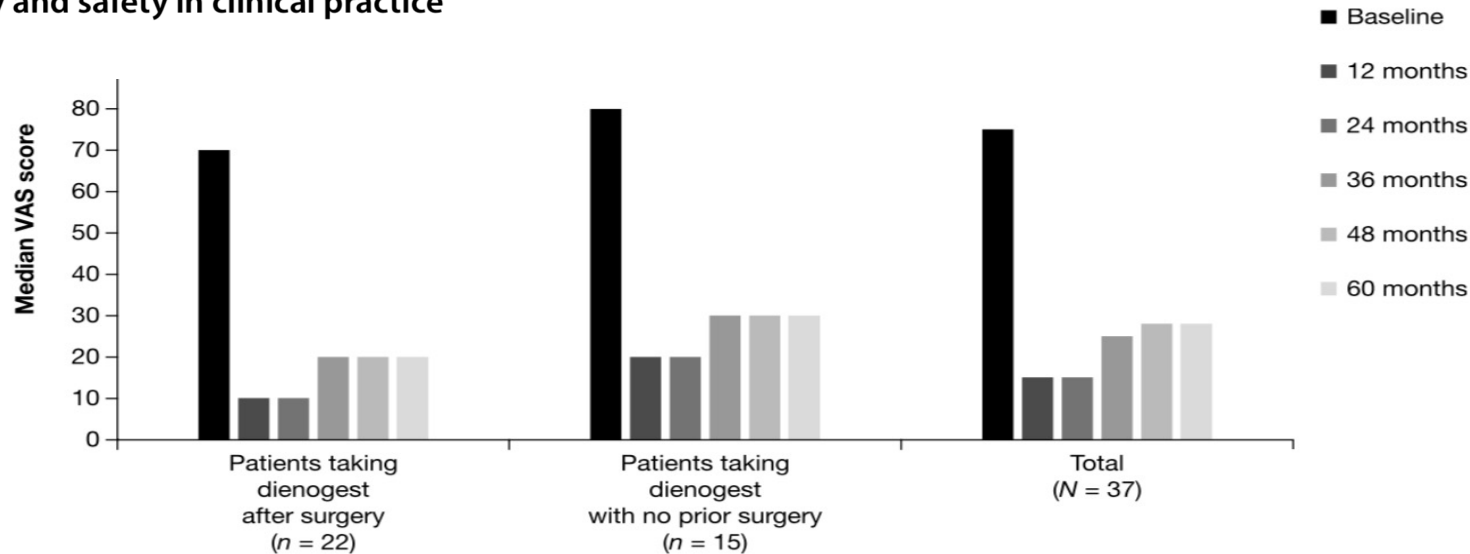
Archives of Gynecology and Obstetrics (2018) 298:747–753
<https://doi.org/10.1007/s00404-018-4864-8>

GENERAL GYNECOLOGY



Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice

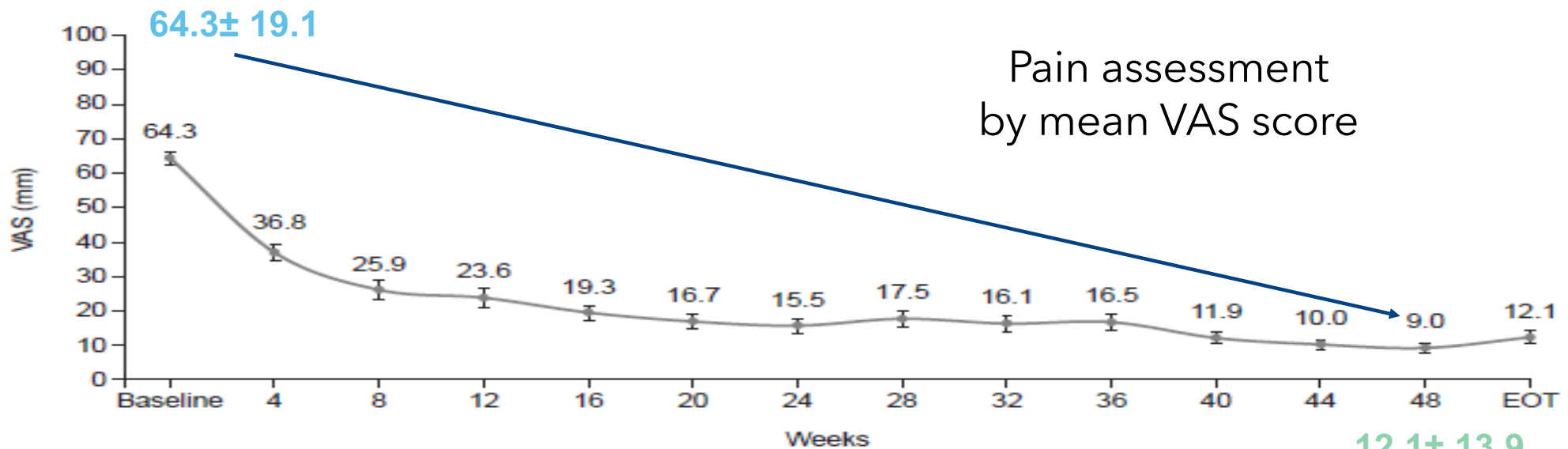
Thomas Römer¹ 



- **L'utilisation du Dienogest au long cours (60 mois) :**
 - diminue les douleurs pelviennes en pré-opératoire
 - prévient la récurrence de la douleur en post opératoire

Adolescent endometriosis: Dienogest

- A 52-week, open-label, single-arm study in 21 study centers, in 6 European countries.
- 120 Adolescents aged 12 to younger than 18 years with clinically suspected or laparoscopically confirmed endometriosis.
- Dienogest 2 mg once daily.



Efficiency: more than 80% of the patients

12.1± 13.9

DIU au Levonorgestrel

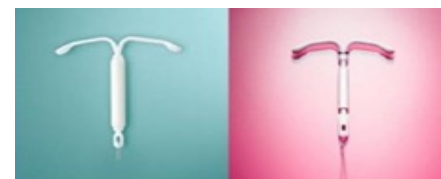
- Revue systématique de 5 essais randomisés (RCTs)
- 255 femmes atteintes d'endométriose
- Comparer l'efficacité du **dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (LNG-IUS)** à celle des **agonistes de la GnRH**

Résultats :

- Le LNG-IUS réduit les douleurs pelviennes (scores EVA) de façon similaire aux agonistes de la GnRH
- Meilleure tolérance : moins de symptômes vasomoteurs

Autres bénéfices observés : amélioration de la qualité de vie (HRQoL), réduction du cholestérol LDL-C et du cholestérol total

Effets indésirables fréquents avec le LNG-IUS : saignements irréguliers, douleurs unilatérales, kystes ovariens



Meta-analysis



Journal of
INTERNATIONAL
MEDICAL RESEARCH

Journal of International Medical Research

41(3) 548-558

© The Author(s) 2013

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0300060513479865

imr.sagepub.com



Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis

Shen Lan, Liu Ling, Zhao Jianhong, Jiang Xijing
and Wang Lihui

Abstract

Objectives: To compare the efficacy, safety and other clinical benefits of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRH-a) in women with endometriosis.

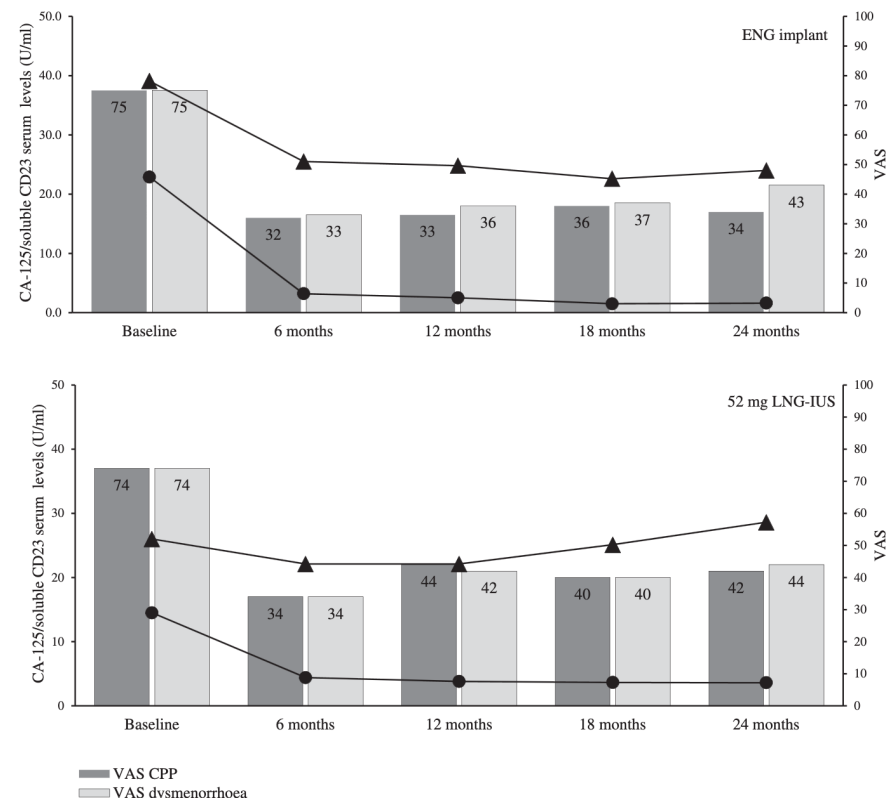
Methods: A systematic search was carried out using the Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, MEDLINE™ and EMBASE databases for all randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the use of the LNG-IUS and GnRH-a in premenopausal women with endometriosis.

Results: Five RCTs studies were identified. A meta-analysis showed that, in women with endometriosis, both the LNG-IUS and GnRH-a reduced pain visual analogue scale scores (weighted mean difference [WMD] 0.03 [95% confidence interval [CI] -0.53, 0.59]), serum levels of CA125 (WMD -12.29 [95% CI -29.90, 3.32]), and American Society of Reproductive Medicine staging scores (WMD 1.10 [95% CI -27.98, 30.18]). Psychological and general wellbeing index scores were increased (WMD 1.50 [95% CI -6.19, 9.19]). Levels of low-density lipoprotein cholesterol were also significantly reduced in patients treated with the LNG-IUS (WMD 39.30 [95% CI 6.74, 71.86]).

Conclusions: The LNG-IUS had clinical efficacy equivalent to that of GnRH-a but may have some clinical advantages over GnRH-a in the treatment of endometriosis-associated symptoms. These observations will require further verification in additional studies employing larger patient populations.

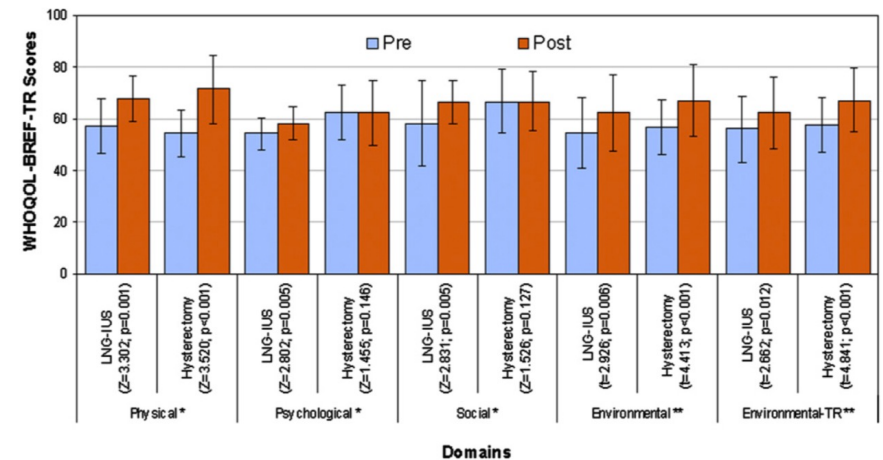
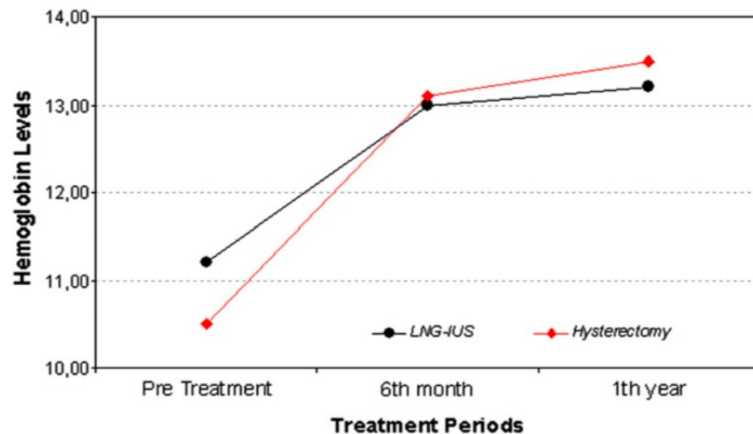
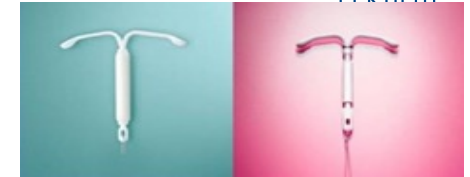
DIU au Levonorgestrel & implant Etonogestrel

- Essai clinique randomisé (RCT)
 - 103 femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques ou de dysménorrhées liées à l'endométriose
 - **Interventions comparées :**
 - **Implant sous-cutané à l'étonogestrel (ENG)**
 - **LNG-IUS 52 mg**
-
- Les deux traitements ont significativement réduit la douleur liée à l'endométriose
 - Amélioration des douleurs pelviennes chroniques et de la dysménorrhée dans les deux groupes
 - Taux d'abandon élevé à 24 mois : 65 % pour l'ENG, 63 % pour le LNG-IUS



Traitement de l'adénomyose: DIU au Levonorgestrel versus Hystérectomie

Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis



- Efficacité identique des 2 thérapeutiques sur le taux d'Hb à 1an
- Evaluation de la qualité de vie (retentissement psychologique et social) en faveur du DIU au Levonorgestrel

Ozdegirmenci O et al, Fertil Steril 2011

Comparaison de l'efficacité de différentes pilules combinées sur la douleur pelvienne liée à l'endométriose

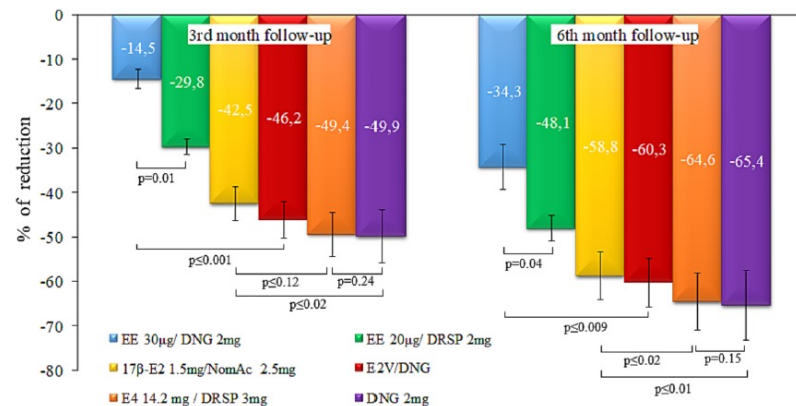


Fig. 2. Percentage of reduction of endometriosis-associated chronic pelvic pain. Intergroup comparison at 3- and 6-month follow-up in women on five combined oral contraceptives [30 µg ethinylestradiol (EE)/2 mg dienogest (DNG), 20 µg EE/3 mg drospirenone (DRSP), estradiol valerate (E2V)/DNG, 1.5 mg 17β-estradiol (17β-E2)/2.5 mg nomegestrol acetate (NomAc), 14.2 mg stetrol (E4)/3 mg DRSP] or DNG 2 mg. The number in each column refers to the average pain reduction.

Étude observationnelle en vie réelle

comparant l'efficacité de cinq contraceptifs oraux combinés sur la douleur pelvienne liée à l'endométriose.

Après 6 mois de traitement, les meilleures réductions de douleur (EVA) ont été observées avec :

Diénogest 2 mg seul : -64,2 %

Estétrol 14,2 mg / Drospirénone 3 mg
(E4/DRSP) : -63,4 %

Les options thérapeutiques

Endométriose douloureuse

• Traitements Hormonaux

Progestatifs seuls (ex : désogestrel, diénogest, drospirénone, DIU Levonorgestrel, Implant Etonorgestrel)

Recommendations (15-17)

It is recommended to prescribe women progestogens to reduce endometriosis-associated pain.

⊕⊕○○

The GDG recommends that clinicians take the different side effect profiles of progestogens into account when prescribing them.

GPP

It is recommended to prescribe women a levonorgestrel-releasing intrauterine system or an etonogestrel-releasing subdermal implant to reduce endometriosis-associated pain.

⊕⊕⊕○

Patiente non opérée

Endométriose douloureuse (hors contexte d'infertilité)



Les contre-indications, les effets indésirables potentiels et les traitements antérieurs doivent guider le choix de la molécule (accords professionnels).

Compte tenu des données d'efficacité et des effets indésirables potentiels:

✓ 1^{ère} intention : **contraception orale par estroprogestatifs ou SIU au LNG 52 mg (Grade B)**

✓ COP de 2^{ème} génération en première intention (risque thrombotique).

✓ 2^{ème} intention : **contraception microprogestative orale au désogestrel, implant à l'étonogestrel, les agonistes de la GnRH en association à une add-back thérapie ou le diénogest (grade C).**

✓ **Macroprogestatifs** : données insuffisantes pour définir leur place.

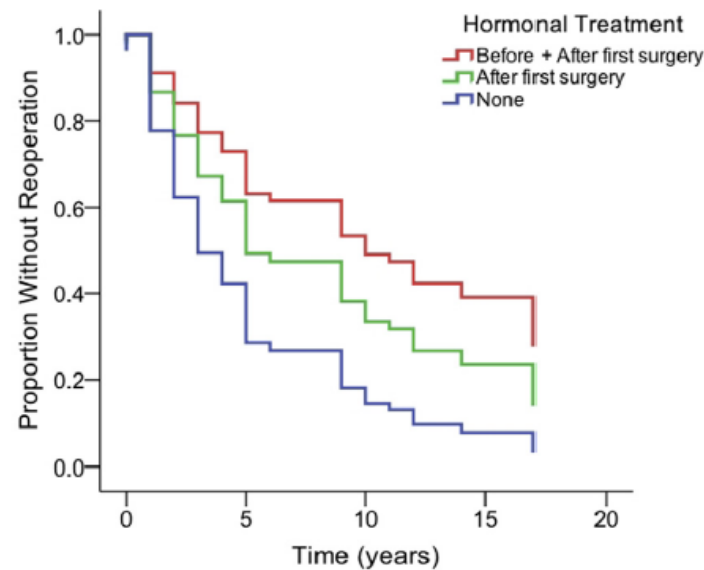
✓ **Non Recommandés** : Danazol et le DMPA (effets indésirables)

Impact du traitement médical sur le risque de récurrence post-opératoire

ARTICLE

Long-term hormonal treatment reduces repetitive surgery for endometriosis recurrence

RBMO



- Moindre proportion de patientes réopérées en cas de traitement médical pré- et post-opératoire

Capezzuoli et al, RBMO 2021

Patiente opérée

Prise en charge de la douleur



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



*Il est recommandé de prescrire un **traitement hormonal postopératoire** afin de réduire le risque de récurrence douloureuse de l'endométriose (grade B) et d'améliorer la qualité de vie des patientes (grade B), en l'absence de désir de grossesse.*

*La **COP** ou le **SIU au LNG 52 mg** sont recommandés en première intention en postopératoire d'une chirurgie de l'endométriose (Grade B).*

*En cas de prescription d'une COP en post opératoire, il est recommandé de privilégier une **administration continue** en cas de dysménorrhée (grade A).*

Patiente opérée

Prévention des récurrences des endométrioses



En l'absence de contre-indication ou de désir de grossesse :

*Il est recommandé de prescrire un **COP en post-opératoire** pour prévenir le risque de récurrence des endométrioses opérés (grade B).*

Il est recommandé de poursuivre la COP tant que la tolérance du traitement est bonne et qu'il n'y a pas de désir de grossesse (Grade A).

*Il est recommandé de privilégier une **administration continue** en cas de dysménorrhée (Grade B)*

Les agonistes de la GnRH ne sont pas recommandés en post-opératoire dans le seul but de prévenir la récurrence d'endométriose (Grade B).

Les options thérapeutiques

Endométriose douloureuse

• Traitements Hormonaux

Contraceptifs oraux combinés (COC)

Progestatifs seuls (ex : désogestrel, diénogest, drospirénone)

Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)

Agoniste GnRH

Antagoniste GnRH

Recommendations (11-12)

It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.

⊕⊕⊕○

The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.

GPP

Analogues de la GnRH et endométriose



Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis (Review)



Endométriose non opérée :

- ✓ GnRHa + efficace que placebo ou abstention sur le contrôle des douleurs
- ✓ GnRHa + efficaces que COP cyclique sur le contrôle des dysménorrhées et des dyspareunies
- ✓ Pas de différence entre GnRHa et progestatifs (Danazol, SIU au LNG) dans la prise en charge des douleurs

En post-opératoire :

- ✓ Efficacité identique à la COP dans la prévention des rechutes douloureuses
- ✓ Pas recommandé dans le seul but de prévenir la récurrence d'endométriose

Tolérance :

- ✓ sécheresse vaginale, bouffées de chaleur, céphalées, prise de poids, baisse de libido.
- ✓ La perte de densité minérale osseuse (DMO) est significative, surtout à forte dose (5,6 % vs 1,2 % à 20 semaines).

Effets secondaires de l'hypo-estrogénie

Métabolique et CV :

- Augmentation de l'adiposité viscérale
- Résistance à l'insuline
- Dyslipidémie athérogène
- Développement de l'athérosclérose

SNC :

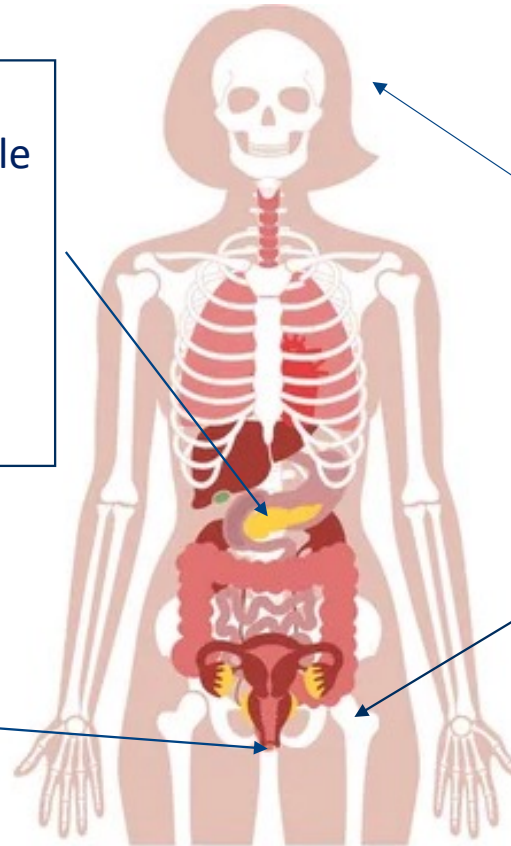
- Bouffées de chaleur, troubles du sommeil, de l'humeur

SGUM :

- Sècheresse vaginale, troubles des fonctions urinaires et sexuelle

Os :

- Perte osseuse
- Augmentation du risque de fracture



→ Ajouter une add back thérapie

Traitement médical de l'endométriose douloureuse chez l'adolescente: les analogues de la GnRH



SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Prise en charge de l'endométriose

Démarche diagnostique et traitement médical

Décembre 2017

- en raison des risques de déminéralisation osseuse, il n'y a pas lieu de prescrire les GnRHa en première intention ;
- en cas de prescription GnRHa : il n'y a pas lieu de prescrire avant 16 ans (avant 18 ans selon l'AMM) et la durée de prescription ne doit pas dépasser 12 mois dans le cadre de l'AMM ;
- associer à la prescription de GnRHa une *add-back* thérapie comportant au moins un œstrogène afin de prévenir la baisse de densité minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie.

- **Peut être utilisé à visée thérapeutique**
- **Peut être utile comme test diagnostique**

Analogues de la GnRH et endométriose

Recommendations (18-20)

It is recommended to prescribe women GnRH agonists to reduce endometriosis-associated pain, although evidence is limited regarding dosage or duration of treatment.

⊕⊕○○

The GDG recommends that GnRH agonists are prescribed as second line (for example if hormonal contraceptives or progestogens have been ineffective) due to their side-effect profile.

GPP

Clinicians should consider prescribing combined hormonal add-back therapy alongside GnRH agonist therapy to prevent bone loss and hypoestrogenic symptoms.

⊕⊕⊕○

Patiente non opérée

Endométriose douloureuse (hors contexte d'infertilité)



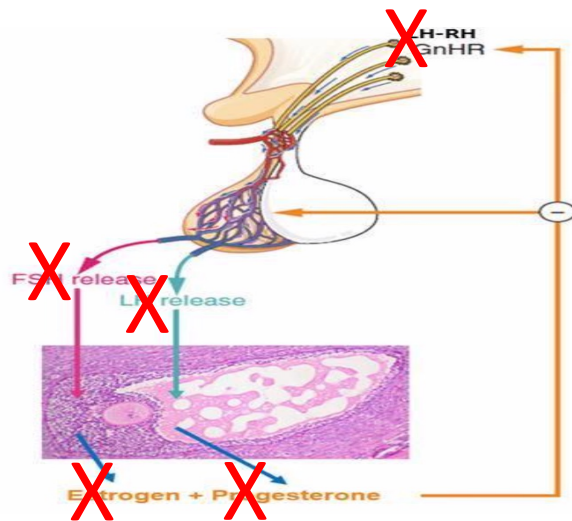
En cas de prescription d'un agoniste de la GnRH dans un contexte d'endométriose :

*Il est recommandé de prescrire une **add-back thérapie** (grade B)*

*L'add-back thérapie peut être prescrite **avant le 3e mois** pour limiter les effets secondaires (accord d'expert).*

*L'add-back thérapie **doit comporter un estrogène** afin de prévenir la baisse de densité minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie des patientes (grade B).
L'AMM recommande **d'y adjoindre un progestatif***

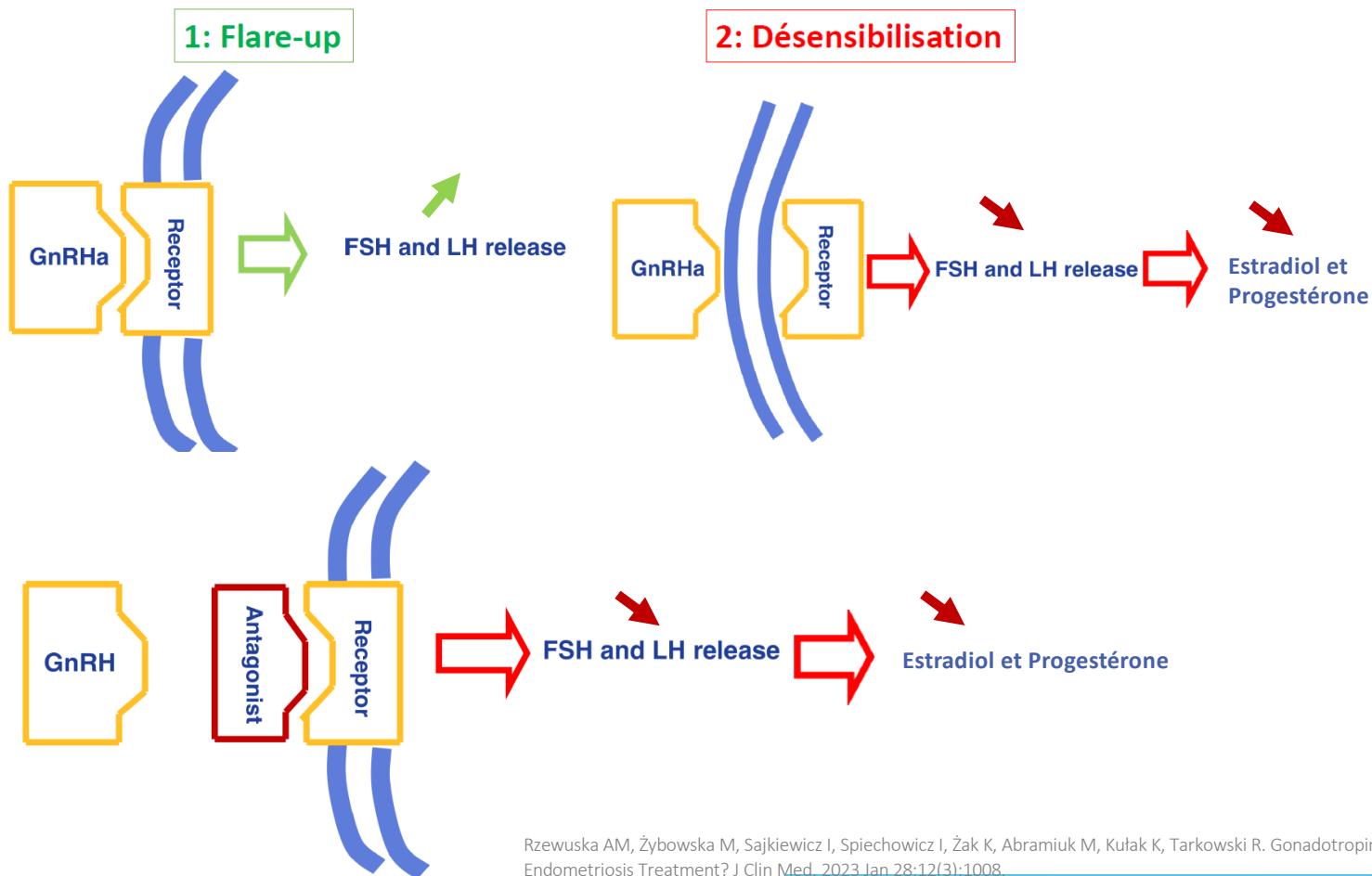
Antagonistes de la GnRH



A la différence de l'action des agonistes de la GnRH qui induisent une désensibilisation des récepteurs de la GnRH, les antagonistes de la GnRH entrent directement en compétition avec la GnRH en bloquant ses récepteurs à sa surface membranaire.

Il en résulte une action antigonadotrope immédiate sans effet flare up.

Mode d'action agoniste vs antagoniste de la GnRH

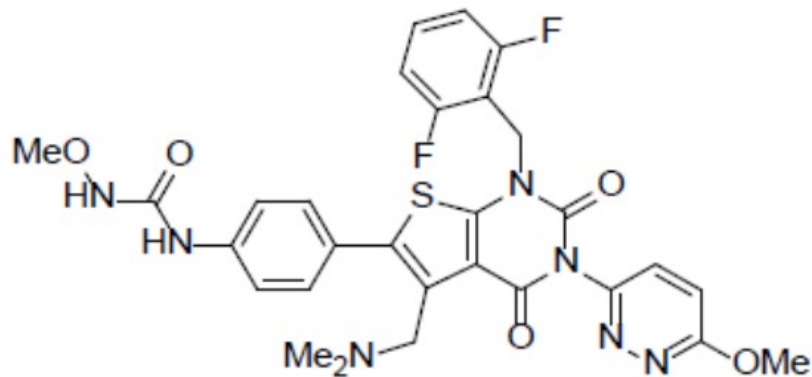


Agoniste :
Effet retardé (= effet flare-up) et prolongé

Antagoniste:
Effet immédiat, sans effet flare-up et réversibilité rapide

Antagoniste GnRH - voie Orale

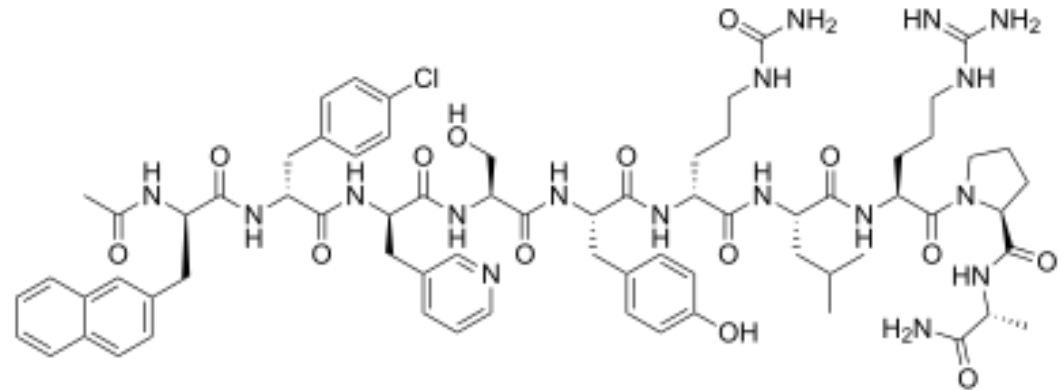
Rélugolix = antagoniste **non peptidique** des récepteurs de la GnRH



Relugolix : non peptidique (voie orale)
Masse mol. : 623 g/mol (petite molécule)

≠

Cetrorelix : décapeptide (voie injectable)
Masse mol. : 1431 g/mol



Antagonistes de la GnRH



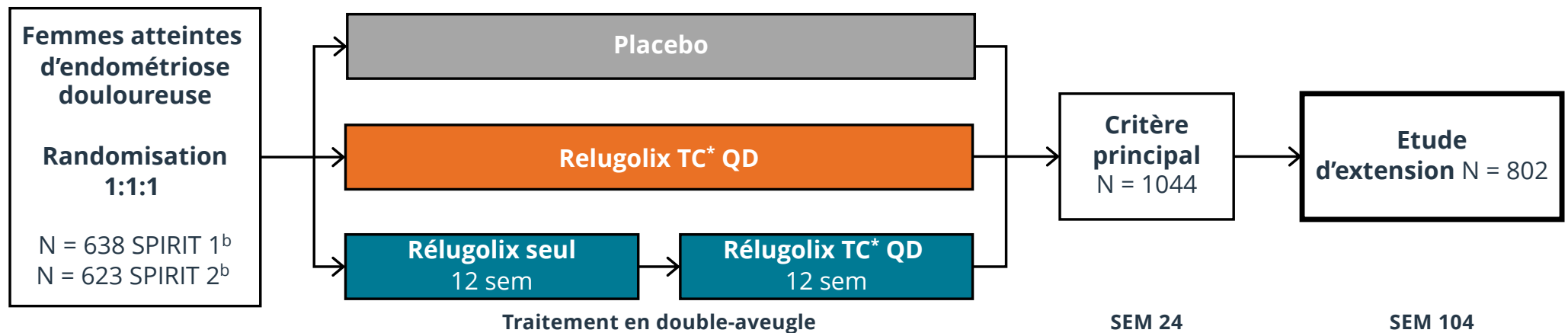
Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)

Linda C Giudice, Sawzan As-Sanie, Juan C Arjona Ferreira, Christian M Becker, Mauricio S Abrao, Bruce A Lessey, Eric Brown, Krzysztof Dynowski, Krzysztof Wilk, Yulan Li, Vandana Mathur, Quratul Ann Warsi, Rachel B Wagman, Neil P Johnson

Women received (1:1:1)

- ✓ once-daily oral placebo,
- ✓ relugolix combination therapy (relugolix 40 mg, estradiol 1 mg, norethisterone acetate 0.5 mg),
- ✓ or delayed relugolix combination therapy (relugolix 40 mg monotherapy followed by relugolix combination therapy, each for 12 weeks) for 24 weeks.

Etudes SPIRIT : Design et critère principal



- **Co-critères de jugements principaux à 6 mois évalués par une échelle numérique :**

- Proportion d'amélioration des dysménorrhées
- Proportion d'amélioration des douleurs pelviennes non menstruelles

Définition de la bonne réponse clinique :

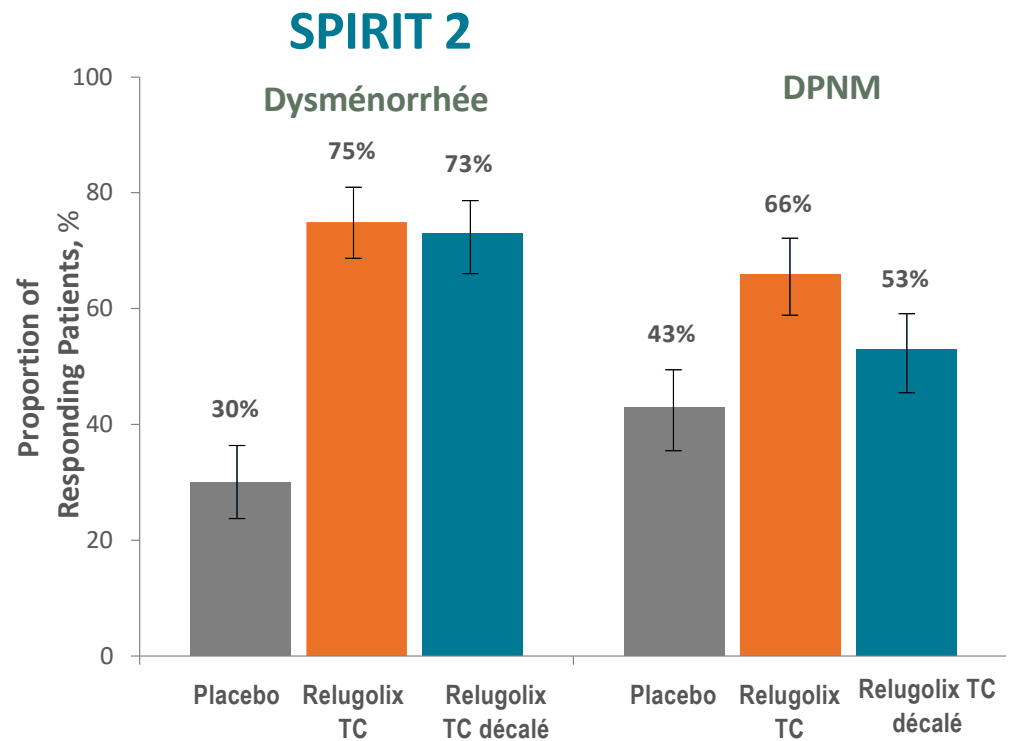
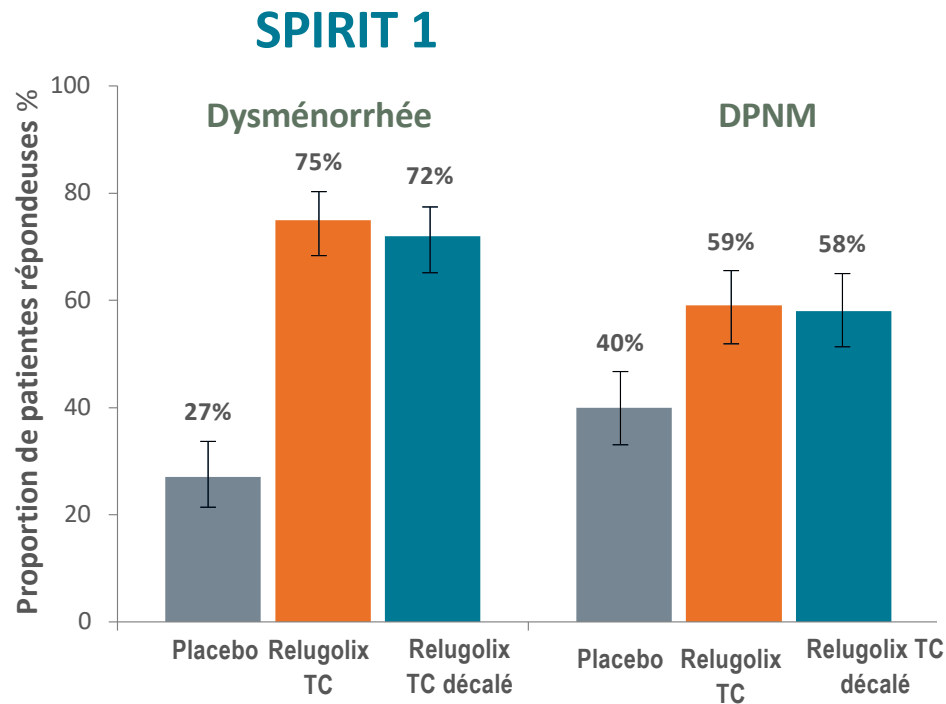
Réduction de score > 2,8 pts en cas de dysménorrhées **et/ou** > 2,1 pts en cas de douleurs non menstruelles **ET** sans augmentation d'utilisation d'analgésiques

*Relugolix Thérapie combinée (TC) = rélugolix 40 mg + estradiol 1 mg et norethisterone acetate 0,5 mg

Réduction des dysménorrhées et des douleurs non cycliques

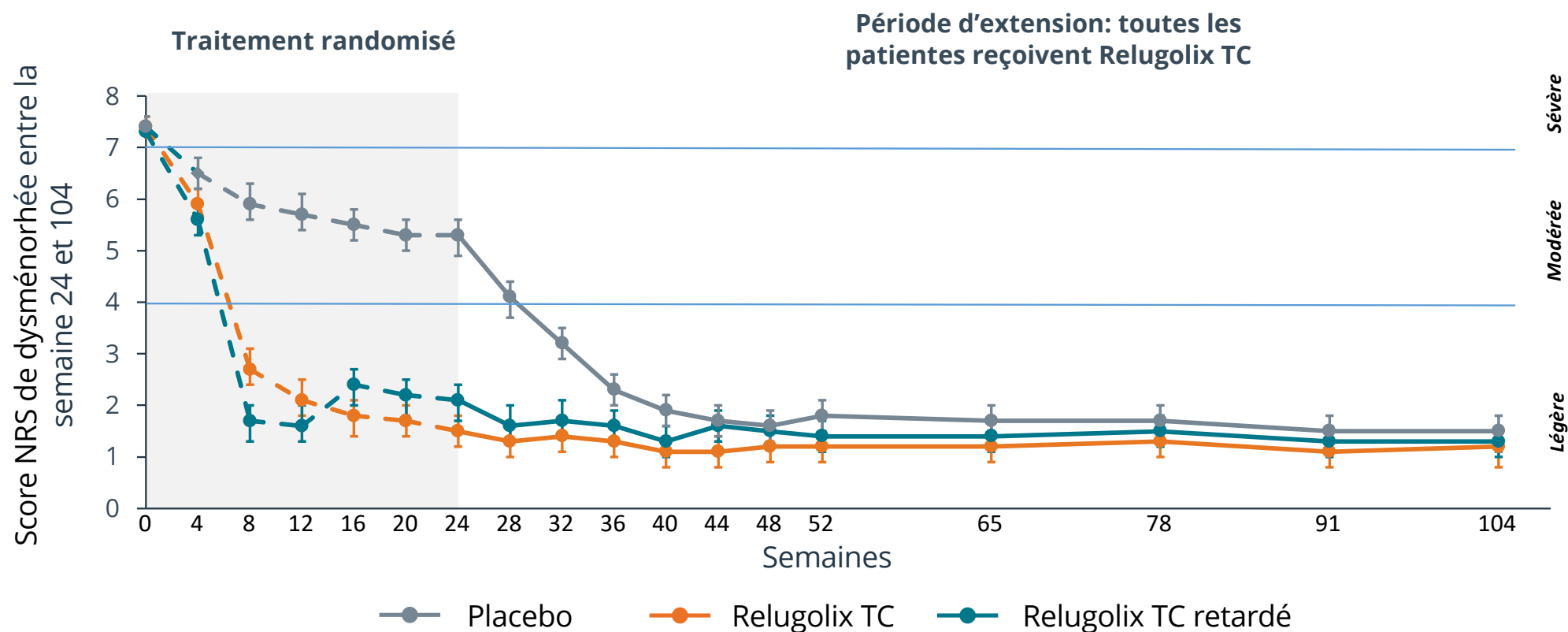


- ❖ % de patientes avec une réduction moyenne du score NRS $\geq 2,8$ pour la dysménorrhée et $> 2,1$ pts pour les douleurs pelviennes non menstruelles (DPNM) sans augmentation de l'utilisation d'analgésiques



Giudice LC et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279.

Maintien de la diminution des dysménorhées à 104 semaines



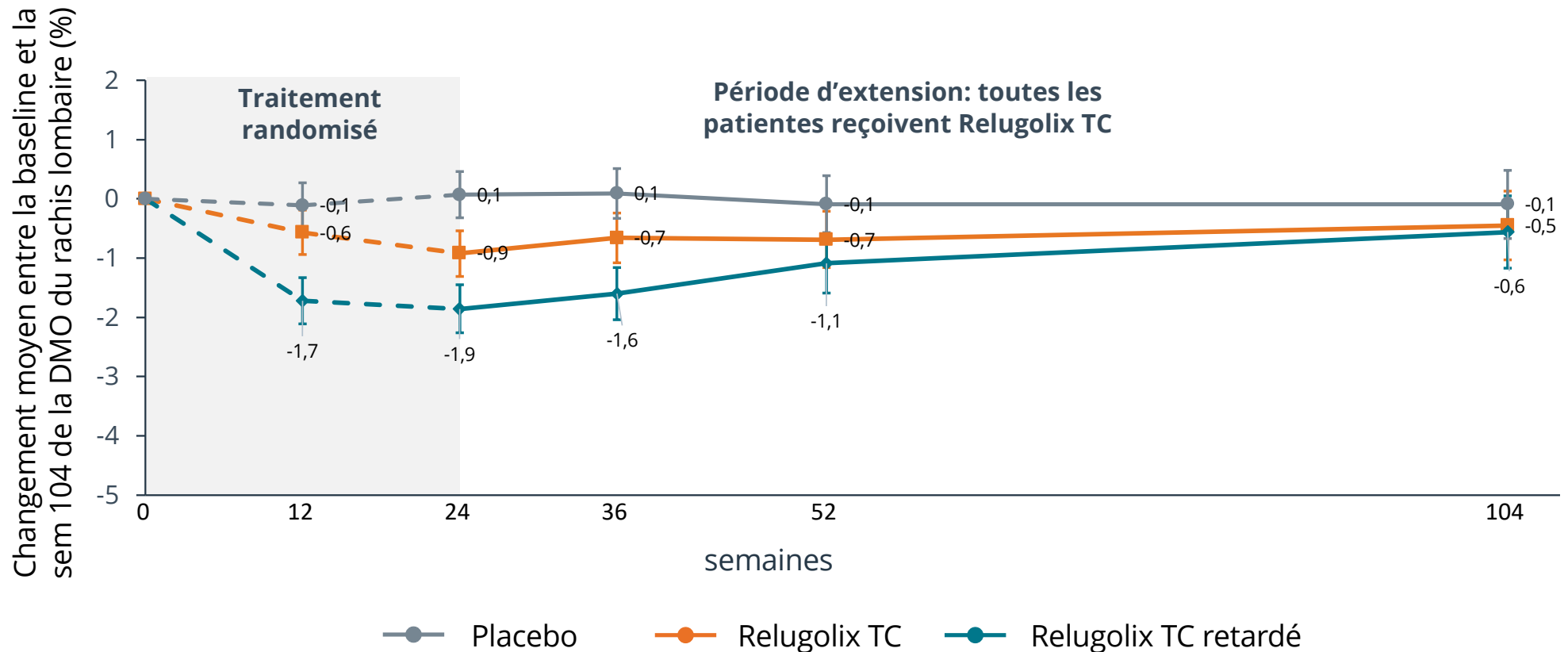
% d'événements indésirables reportés à 24 semaines



	SPIRIT 1			SPIRIT 2		
	Placebo N = 212	Relugolix TC N = 212	Delayed Relugolix TC N = 211	Placebo N = 204	Relugolix TC N = 206	Delayed Relugolix TC N = 206
Els reportés chez > 5% des patientes dans n'importe quel groupe						
Céphalée	46 (22%)	57 (27%)	67 (32%)	64 (31%)	81 (39%)	79 (38%)
Rhinopharyngite	12 (6%)	13 (6%)	10 (5%)	17 (8%)	29 (14%)	14 (7%)
Bouffées de chaleur	21 (10%)	22 (10%)	71 (34%)	7 (3%)	28 (14%)	72 (35%)
Maux de dents	3 (1%)	5 (2%)	3 (1%)	7 (3%)	18 (9%)	7 (3%)
Mal au dos	5 (2%)	8 (4%)	7 (3%)	7 (3%)	12 (6%)	12 (6%)
Nausée	11 (5%)	13 (6%)	9 (4%)	6 (3%)	12 (6%)	9 (4%)
Arthralgie						
Diminution de la densité						
Diminution de la libido						
Infection urinaire						
Acnée	13 (6%)	2 (1%)	1 (< 1%)	11 (5%)	7 (3%)	7 (3%)
Diminution de la vitamine D	15 (7%)	4 (2%)	8 (4%)	3 (1%)	1 (1%)	0

L'incidence des événements indésirables avec Relugolix CT était similaire à celle observée avec le placebo

Relugolix TC a permis le maintien de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire



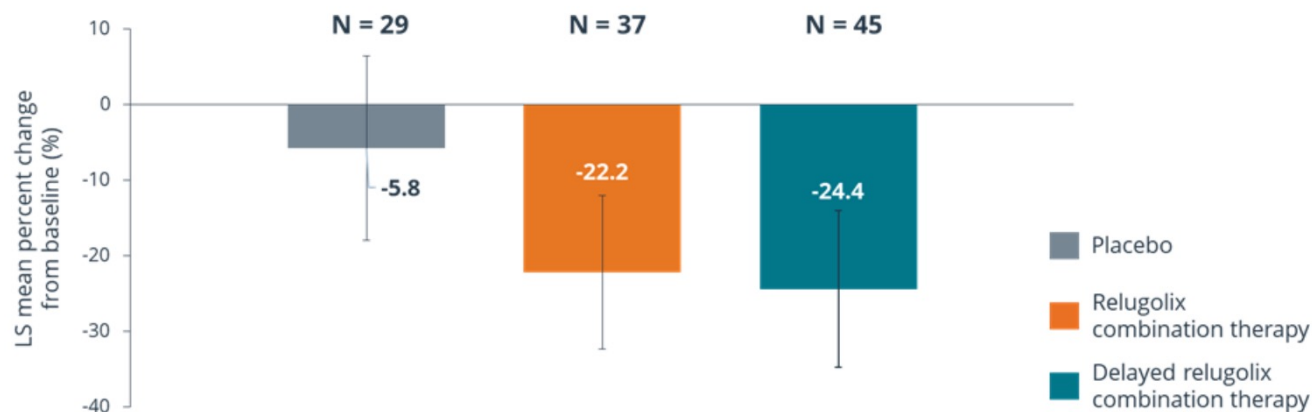
Adénomyose et antagonistes oraux

Efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with uterine fibroids and adenomyosis: subgroup analysis of LIBERTY 1 and LIBERTY 2

William H. Catherino MD, PhD ^a, Ayman Al-Hendy MD, PhD ^b, Souhil Zaim MD ^c,
Nadia Bouzegaou MD ^c, Roberta Venturella MD, PhD ^d, Elizabeth A. Stewart MD ^e,
Rui Wu PhD ^f, Silvia Vannuccini MD ^g, Julie S. Perry MD ^f, Viatcheslav G. Rakov MD ^h,
Malcolm G. Munro MD ⁱ

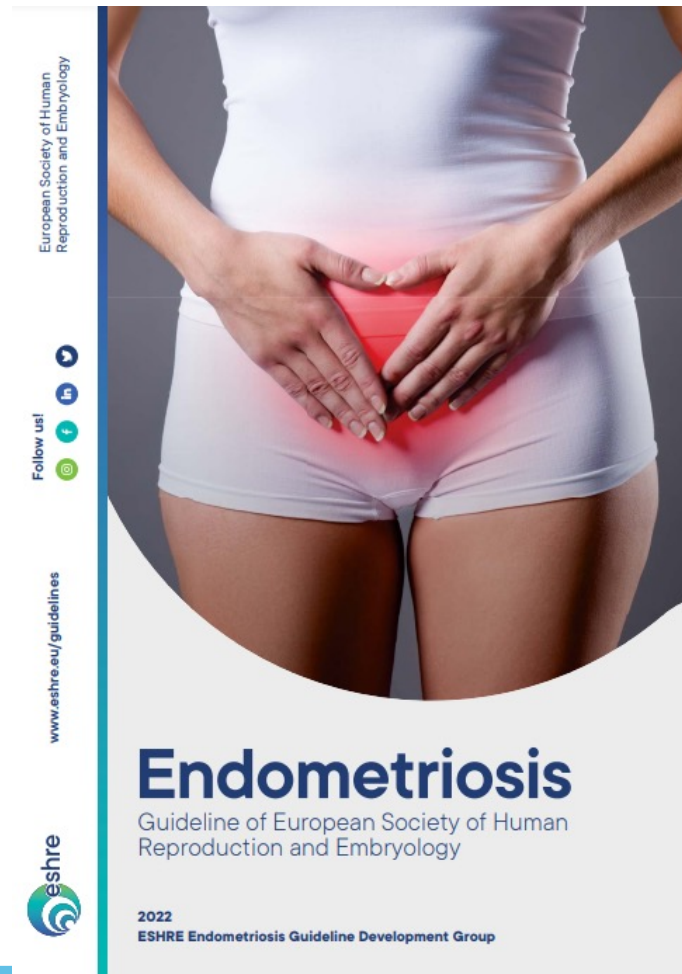
traitement combiné :
40 mg de relugolix, 1
mg d'estradiol et 0,5
mg d'acétate de
noréthindrone

Reduction du
volume
utérin



Relugolix seul 12Sem
puis combiné 12 sem.

Recos ESHRE février 2022



1^{ère} intention

- *Traitement hormonal: Pilule estro-progestative, progestatifs (DIU-LNG, implant, POP, Diénogest)*

2^{nde} intention

- *Agonistes de la GnRH*
- *Antagonistes de la GnRH*

Recommendations (11-12)

It is recommended to offer women hormone treatment (combined hormonal contraceptives, progestogens, GnRH agonists or GnRH antagonists) as one of the options to reduce endometriosis-associated pain.

⊕⊕⊕○

The GDG recommends that clinicians take a shared decision-making approach and take individual preferences, side effects, individual efficacy, costs, and availability into consideration when choosing hormone treatments for endometriosis-associated pain.

GPP

Limites des traitements médicaux de l'endométriose



- Permet de soulager les symptômes, mais traitement **non curatif**
- **Impact variable selon les patientes** : réponse partielle ou inefficace ou évolutive
- **Effets indésirables** : troubles de l'humeur, saignements irréguliers, douleurs persistantes
- Attention : **Risque thromboembolique** veineux avec les pilules combinées contenant des œstrogènes
- Traitement bloquant l'ovulation : pas de grossesse spontanée possible **Mais** possible de les associer aux traitements d'AMP

Stratégies à long terme en cas d'endométriose douloureuse



- **Adapter le traitement au profil et aux souhaits de la patiente** : âge, désir de grossesse, réponse au traitement
- **Rotation thérapeutique** en cas d'échec ou d'effets indésirables ?
- **Traitement post-opératoire** pour prévenir les récurrences après chirurgie
- **Suivi régulier et réévaluation des options thérapeutiques** : Approche multidisciplinaire essentielle

Gynecology, Surgical unit: C Chapron, B Borghese, L Marcellin, P Santulli, A Bourret, G Pierre, P Marzouk, F Decuypere, L Campin, A Gaudet Chardonnet

Gynecology, Medical unit: G Plu-Bureau, L Maitrot Mantelet, S Perol

Gynecology, Reproductive ART and Infertility unit : P Santulli, M Bourdon, C Maignien, F Kefelian, S koutchinsky, V Gayet, S Douard, A Fubini, V Blanchet, J Gonnot, C Cervantes, E Laviron, A Houliat, E Serve

Psychological team : V Antoine , N Grundler, M Reynaud, D Fucks

Intestinal surgery: S Gaujoux, M Leconte

Radiology: C Bordonne, L Maitrot Mantelet, AE Millischer

Laboratory: Genetics : D Vaiman, S Barbaux

Laboratory: Immunology: F Batteux, S Chouzenoux, L Doridot, M Jeljeli

Laboratory: Reproductive biology: C Patrat, JP Wolf, K Pocate, V Lange, C Chalas, A Chargui, C Jean, A, Chargui, L Ferreux, V Douineaud,

Statistical unit: F Goffinet, PY Ancel



P Santulli,

Professor and Head, Reproductive ART and Infertility unit,

C Patrat,

Professor and Chair, Reproductive biology

C Chapron,

Professor and Chair, Gynecology Obstetrics II and Reproductive Medicine