Le dossier
Finastéride

Rappel sur le finastéride

→ P. REYGAGNE
Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Rappels physiopathologiques sur l'AAG

L'alopécie androgénétique est sous double dépendance génétique et hormonale.

Les androgènes sont les hormones qui exercent le plus d'influence au niveau du poil et du cheveu. Les androgènes augmentent le taux de croissance et le calibre des poils au niveau des sites androgénodépendants (barbe, visage, aisselles, pubis, poitrine, ligne blanche abdominale, face interne des cuisses, dos et épaules chez l'homme), et ils accélèrent le renouvellement pilaire et la transformation des cheveux en duvet sur les zones androgénodépendantes du cuir chevelu (***fig. 1 et 2***). Les androgènes provoquent donc la chute des cheveux et la pousse des poils androgénodépendants. Les facteurs génétiques sont responsables d'une sensibilité variable des follicules pileux aux androgènes.

Fig. 1 : Macrophoto AAG : diamètres hétérogènes et réduction de densité.

Fig. 2 : Syndrome des cheveux frisés acquis accompagnant une AAGM précoce.

La testostérone est transformée par la 5AR en DHT. La DHT se fixe alors à un récepteur cytosolique puis nucléaire ralentissant ainsi la durée de la phase anagène. La DHT est l'androgène le plus puissant ; son affinité pour le récepteur aux androgènes est 5 fois plus forte que celle de la testostérone.

Chez l'homme adulte, la testostérone est responsable de la spermatogenèse, de la libido, du développement musculaire, du développement des organes génitaux externes et des modifications de la voix. Au contraire, la DHT est responsable de l'hypertrophie de la prostate, de la séborrhée et, chez les individus prédisposés, du développement de l'alopécie androgénétique [1].

Concernant la 5AR, deux types ont été identifiés :
– la 5AR1 est spécifiquement exprimée dans la peau et particulièrement dans les fibroblastes, les kératinocytes et les glandes sébacées [2] ;
– la 5AR2 est surtout exprimée dans la prostate, les vésicules séminales, l'épididyme et les fibroblastes des zones génitales [2]. La 5AR2 s'exprime également dans la partie frontale du cuir chevelu et au niveau du vertex où son expression serait plus importante chez les hommes prédisposés à l'AAGM. Son expression au niveau frontal est 3 fois plus importante chez l'homme que chez la femme [3].

En immunohistochimie, la 5AR2 est présente dans la gaine épithéliale interne dans les zones proximales du follicule [4, 5] mais également dans les couches internes de la gaine épithéliale externe, dans la granuleuse de l'épithélium infundibulaire et dans les canaux sébacés [5].

Étude pharmacodynamique

Le finastéride (***fig. 3***) inhibe la 5AR2 et limite la transformation de la testostérone en DHT. Cette inhibition a deux conséquences :
– une baisse de la DHT plasmatique et tissulaire ;
– une élévation discrète (+10 %) du taux de testostérone [6].

Chez l'homme, une dose de 1 mg/jour diminue le taux plasmatique de DHT circulant de 68 % et le taux de DHT *in situ* au sein du cuir chevelu de 64 % [7]. Le taux de DHT revient à la normale 14 jours après l'arrêt du traitement [8, 9].

Une étude de recherche de dose, conduite sur une durée de 6 mois, a confirmé que la réduction des taux de DHT plasmatiques était comparable pour des dosages de 5 mg/jour et de 1 mg/jour (-67,6 et -68,5 %) [10]. Des doses de 0,2 ou 1 ou 5 mg/jour réduisent les taux de

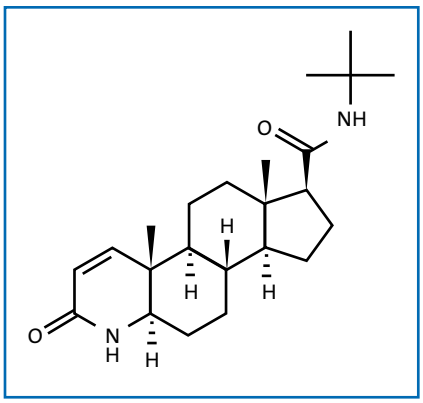

Fig. 3 : Molécule finastéride (Wikipedia).

DHT au sein du cuir chevelu d'environ –65 % pour les trois dosages [11].

>>> Le finastéride n'a pas d'action sur le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire [6]. À la dose de 5 mg/jour, il ne modifie ni les taux de SHBG ni les taux de prolactine, d'aldostérone ou de cortisol [12]. L'élévation moyenne des taux de testostérone de 10 % environ s'accompagne d'une élévation de 10 à 15 % des taux d'estradiol, et le rapport testostérone sur estradiol reste stable [13]. Le finastéride ne fait pas partie des substances interdites aux sportifs en compétition.

>>> Le finastéride ne modifie pas la densité osseuse vertébrale chez l'homme. PTH, ostéocalcine, 1,25-dihydroxyvitamine D3 et calciurie des 24 heures ne sont pas modifiés.

L'exposition de 10 femelles singe rhésus gestantes à des doses IV quotidiennes de 800 ng/jour, soit 120 ng/kg/jour, n'a pas provoqué d'anomalie de développement chez les fœtus mâles. Cette dose correspond à au moins 60 à 750 fois les doses observées dans le sperme d'hommes traités au moins 6 semaines à 1 ou 5 mg/jour [14]. Cela explique que les hommes traités n'aient pas besoin de porter de préservatifs lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec des femmes enceintes.

Des doses répétées de 80 mg/jour pendant 3 mois chez 71 patients n'ont pas entraîné d'effets indésirables [15]. Des doses uniques de 400 mg n'ont pas été toxiques et, en cas de surdosage, aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

Étude pharmacocinétique

L'absorption est rapide avec une concentration maximale (Cmax) de 6,5 microg/L atteinte en 1 à 2 heures. L'absorption est complète en 6 à 8 heures. L'équilibre des taux plasmatiques est atteint dès le troisième jour. La biodisponibilité n'est pas affectée par la prise alimentaire. La Cmax est simplement retardée si le finastéride est pris 30 minutes après un repas [16]. Une absorption transcutanée est possible, et le finastéride ne doit pas être manipulé par une femme enceinte. 90 % du finastéride circulant est fixé aux protéines plasmatiques [17].

Le finastéride peut être mis en évidence dans le liquide céphalorachidien ; il passe la barrière hématoencéphalique, mais sans conséquence clinique connue.

De très faibles quantités de finastéride, de l'ordre de quelques nanogrammes, sont mises en évidence dans le sperme également sans conséquence clinique. La concentration dans le sperme varie de 0,1 à 10,54 ng/mL pour une dose de 5 mg/jour et de 0,1 à 1,52 ng/mL pour une dose de 1 mg/jour [14]. L'utilisation d'un préservatif n'est pas nécessaire lors de rapports sexuels avec une femme enceinte ou susceptible de le devenir. Le passage du finastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

Le finastéride est métabolisé dans le foie par des enzymes microsomiques dépendantes du cytochrome P450 3A4, puis éliminé par voie biliaire. La demie-vie d'élimination plasmatique après prises répétées de 1 mg/jour est de 5 heures [13]. Chez des hommes de plus de 70 ans, la demie-vie d'élimination plasmatique peut atteindre 15 heures. La demie-vie d'efficacité biologique est plus élevée, les taux de DHT plasmatique restant déprimés jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du finastéride.

En raison de la très grande marge de tolérance, aucune adaptation posologique n'est nécessaire ni chez les patients âgés ni en cas d'insuffisance rénale [15].

Malgré son métabolisme hépatique mettant en jeu la voie du cytochrome P450 3A4, aucune interaction médicamenteuse n'est connue. Il n'y a pas d'interaction avec la warfarine, l'aminophylline, la digoxine, l'antipyrine et le propranolol [13]. Une interaction avec certains inhibiteurs ou certains inducteurs du cytochrome P450 3A4 reste théoriquement possible.

Essais thérapeutiques

Trois études de phase 3 avec compte de cheveux (***fig. 4***) et photographies

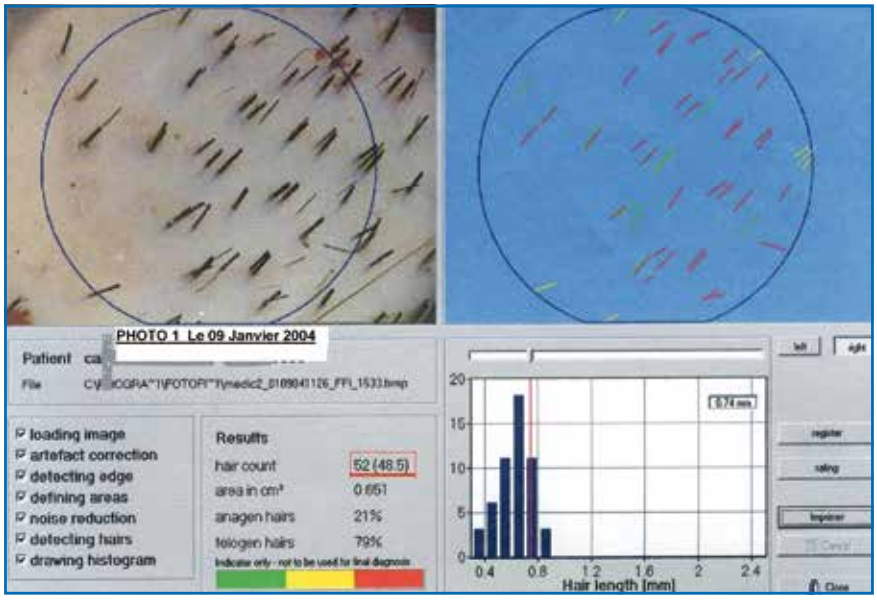

Fig. 4 : Compte automatique des cheveux avec un logiciel Trichoscan.

Le dossier
Finastéride

Fig. 5 : Exemple de photographies comparatives frontales après 6 et 12 semaines de traitement.

Fig. 6 : Exemple de photographies comparatives vertex après 6 et 12 semaines de traitement.

standardisées (***fig. 5 et 6***) ont mis en évidence l'efficacité du produit sur une durée de 1 an puis de 2 et 5 ans [6, 13, 18-20]. Ensuite, de nouvelles études ont confirmé l'efficacité du finastéride avec la technique du phototrichogramme (***fig. 7***) [21], du poids des cheveux [22] ou sur coupes histologiques horizontales [23].

Fig. 7 : Préparation d'une zone de phototrichogramme.

Le gain moyen en nombre de cheveux sur une zone rasée de 5,1 cm² est respectivement de 107 (+11 %) et 138 cheveux (+14 %) *versus* placebo, à 1 an et à 2 ans ($p < 0,001$). Sous finastéride, seuls 17 % des patients traités pendant 2 ans voient leur compte de cheveux se dégrader (72 % sous placebo). Une repousse est visible sur photographies dans 48 % à 1 an et dans 66 % à 2 ans (7 % dans les 2 cas sous placebo). À 2 an, la repousse est le plus souvent faible (30 %) ou modérée (31 %) ; elle est importante dans 5 % des cas. Si les résultats sont analysés en intention de traiter (ITT) et que tous les patients perdus de vue ou ayant arrêté le traitement sont considérés comme des échecs, les résultats restent bons avec 44 % de repousse à 1 an et 48 % à 2 ans.

La tolérance clinique est bonne. Les seuls effets secondaires significatifs observés dans 1 à 2 % des cas sont d'ordre sexuel :
– baisse de la libido : 1,9 % *versus* 1,3 % sous placebo ;
– dysfonction érectile : 1,4 % *versus* 0,9 % sous placebo ;
– anomalie de l'éjaculation : 1 % *versus* 0,4 % sous placebo.

Ces effets secondaires sont transitoires 2 fois sur 3 malgré la poursuite du traitement. Dans les autres cas, ils disparaissent 10 à 15 jours après l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires sont probablement plus fréquents au-delà de 41 ans. Par ailleurs, quelques cas de sensibilité et d'augmentation du volume mammaire, d'éruption cutanée ou d'œdème des lèvres ont été décrits.

À plus long terme, Shapiro [20] a rapporté les résultats obtenus chez 323 patients ayant poursuivi 5 ans le traitement comparés à 23 patients sous placebo. La différence dans le compte de cheveux entre les deux groupes augmente avec le temps : 171 cheveux à 2 ans, 183 à 3 ans, 277 à 5 ans. À 5 ans, 48 % des patients traités restent améliorés sur photographies (0 % sous placebo) et 63 % se déclarent globalement satisfaits (20 % sous placebo).

Une étude utilise, en plus du compte des cheveux, la technique du poids des cheveux [22]. Le poids augmente de 21,6 % en 4 ans et le compte de 7,2 %. Sous placebo, l'évolution était de -24,5 % et de -13 %. Cette étude confirme avec un paramètre très sensible que l'efficacité du finastéride est maximale en 1 à 2 ans puis se maintient ensuite chez les patients répondeurs avec la poursuite du traitement.

>>> Chez des hommes de 41 à 60 ans, le finastéride est moins efficace avec, en 2 ans, des repousses dans 39 % des cas (4 % sous placebo) [23]. Des effets indésirables d'ordre sexuel imputables au traitement sont rapportés par 8,7 % des patients traités *versus* 5,1 % des

patients sous placebo. Ces effets secondaires sont plus fréquents que chez des patients jeunes.

>>> Chez des hommes plus âgés (53 à 76 ans), un traitement par finastéride à la dose de 5 mg par jour prescrit pour une hypertrophie bénigne de la prostate est susceptible d'induire une repousse, mais celle-ci est moins importante [24].

Un *guideline* européen du traitement des AAG féminines et masculines a été publié *in extenso* en 2011 [25]. Les conclusions concernant le finastéride sont les suivantes :
– chez l'homme, le finastéride *per os* à 1 mg/jour et le minoxidil topique à 2 et à 5 % sont recommandés après 18 ans en cas d'AAGM légère à modérée (Norwood II à V) (***fig. 8 à 12***) avec un fort niveau de preuve (niveau 1) ;

Fig. 8 : AAGM du vertex.

Fig. 9 : AAGM stade IV de la classification de Norwood.

Fig. 10 : AAGM stade V de la classification de Norwood.

Fig. 11 : AAGM diffuse chez l'homme.

Fig. 12 : Lichen plan pilaire mimant une AAGM.

– l'efficacité du traitement doit être jugée à 6 ou 12 mois avec le finastéride ;
– la combinaison finastéride et minoxidil peut également être envisagée dans le but d'obtenir une plus grande efficacité.

Bibliographie

1. Cather JC, Lane D, Heaphy MR *et al.* Finasteride – An update and review. *Cutis*, 1999;64:167-172.
2. Chen W, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5 a Reductase system an dits inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology*, 1996;193:177-184.
3. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 alpha reductase Type I and II, aromatase and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*, 1997;109: 296-300.
4. Eicheler W, Dreher M, Hoffmann R *et al.* Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5alpha -reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol*, 1995;133:371-376.
5. Bayne EK, Flanagan J, Einstein M *et al.* Immunohischemical localization of type 1 and 2 5alpha-Réductase in human scalp. *Br J Dermatol*, 1999;141:481-491.
6. Kauffman KD, Olsen EA, Whiting D *et al.* Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:578-589.
7. Dallob AL, Sadick NS, Unger W *et al.* The effect of finasteride, a 5α-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79:703-706.
8. Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS *et al.* Effects of finasteride (MK-906), a 5 alpha reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. *J Clinic Endocrinol Metab*, 1990;70:1136-1141.
9. Gormley GJ. Finasteride: A clinical review. *Biomed Pharmacother*, 1995;49:319-324.
10. Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J *et al.* Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5 a reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 1999;41:555-563.
11. Waldestreicher J, Fiedler V, Hordinsky M *et al.* Effects of finasteride on dihydrotestosterone content of scalp skin in men with male pattern baldness [abstract]. *J Invest Dermatol*, 1994;102:615.
12. Rittmaster RS, Antonian L, New MI *et al.* Effect of finasteride on adrenal steroidogenesis in men. *J Androl*, 1994;15: 298-301.

13. McClellan KJ, Markham A. Finasteride: a review of its use in male pattern hair loss. *Drugs,* 1999;57:111-126.
14. Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS *et al.* Effects of finasteride, a type II 5-alpha reductase inhibitor, on fetal devlopment in the rhesus monkey (Macaca mulatta). *Teratology,* 1997;55:119-131.
15. Gregoire S, Winchell GA, Constanzer M *et al.* Multiple dose pharmacokinetics of finasteride, a 5α-reductase inhibitor in men 45-60 and < 70 years old [abstract]. *Pharm Res*, 1990;7sup:S-53.
16. Ohtawa M, Morikawa H, Shimazaki J. Pharmacokinetics and biochemical efficaty after single and multiple oral administration of N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5alpha-androst-1-ene-17alpha-carboxamide, a new type of specific competitive inhibitor of testosterone 5alpha-reductase, in volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1991;16:15-21.
17. Carlin JR, Höglund P, Eriksson LO *et al.* Disposition and pharmacokinetics of [14C]finasteride after oral administration in human. *Drug Metab Dispos*, 1992;20:148-155.
18. Reygagne P, Saiag Ph, Van Neste D et le Finasteride Male Pattern Baldness Study Group. Efficacité d'un inhibiteur de la 5α-réductase de type II dans le traitement de l'alopécie androgénétique masculine : résultats à 2 ans. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1998;125;3S35.
19. Leyden J, Dunlap F, Miller B *et al.* Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hairloss. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:930-937.
20. Shapiro J, Kaufman KD. Use of finasteride in the treatment of men with androgenic alopecia (male pattern hair loss). *J Investig Dermatol Syp Proc*, 2003;8:20-23.
21. Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P *et al.* Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*, 2000;143:804-810.
22. Price VH, Menefee E, Sanchez M *et al.* Changes in hair weight with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1mg daily): three and 4 year results. *J Am Acad Dermatol,* 2006;55:71-74.
23. Whiting DA, Olsen EA, Savin R *et al.* Efficacy and tolerability of finastéride 1mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol,* 2003;13:150-160.
24. Brenner S, Matz H. Improvement in androgenetic alopecia in 53-76-year-old men using oral finasteride. *Int J Dermatol*, 1999;38:926-930.
25. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A *et al.* Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG*, 2011;9:S1-S57.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.