

LE DOSSIER Finastéride

Actualités du finastéride

→ P. REYGAGNE

Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Depuis quelques années, le finastéride est attaqué dans la presse, sur Internet et dans les forums de discussion sans grands arguments scientifiques. Le fait qu'il s'agisse d'un traitement suspensif à faire sur des années alimente les craintes d'effet secondaires à long terme. Nous allons voir ces craintes qui sont, pour la plupart, injustifiées et qu'il faut expliquer à nos patients si nous voulons qu'ils adhèrent au traitement.

Finastéride et prostate

>>> À la dose de 1 mg/jour, une discrète réduction du volume prostatique (0,7 mL) est rapportée, et le taux de PSA diminue en moyenne de 0,78 mg/L à 0,52 mg/L après 12 mois de traitement.

>>> À 5 mg/jour, chez des patients traités pour des hypertrophies bénignes de la prostate, le taux de PSA diminue d'environ 50 %.

>>> À partir de 50 ans, si un traitement par finastéride est institué, il faut réaliser un taux de PSA avant le début du traitement. Avant 50 ans, aucun dosage n'est nécessaire. Quels que soient l'âge, la dose prescrite et l'indication, l'interprétation des taux de PSA reste possible: il suffit de multiplier par 2 les résultats obtenus.

L'étude *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), conduite sur 7 ans chez 18 882 hommes de plus de 55 ans et publiée en 2003 [1], a mis en évidence une réduction de 25 % du risque de

cancer de prostate chez des hommes de plus de 50 ans traités à la dose de 5 mg/jour. Ce bénéfice était contrebalancé par une augmentation de 6,9 % des cancers de haut grade (score de Gleason de 8 à 10) ayant nourri des débats dans les revues d'urologie. Si les tables de survie des cancers de prostate étaient appliquées à la population américaine, la réduction de 25 % des cancers de prostate sauverait 316 760 patients/année. L'augmentation de 6,9 % des cancers de haut grade réduirait le bénéfice à 262 567 patients/année, et le bénéfice resterait considérable. Une étude épidémiologique canadienne identique conclut également à un bénéfice encore plus élevé de 140 patients/année pour une hypothétique cohorte de 1 000 patients de 62 ans.

De plus, il semble que l'augmentation des cancers de prostate de haut grade (score de Gleason élevé) soit artefactuelle. En effet, le score de Gleason – apprécié sur des biopsies transurétrales – est plus souvent plus élevé sur des prostates de petites dimensions dont le volume a été réduit par le finastéride. L'analyse de 256 cas de cancers de prostate, diagnostiqués par biopsies transurétrales et traités par prostatectomie totale, a permis de confirmer que le volume prostatique bas était un facteur prédictif de tumeur agressive lorsque le score de Gleason était apprécié sur biopsie ($p < 0,0005$), alors qu'il ne l'était plus lorsqu'il était apprécié sur la pièce de prostatectomie totale.

La dose de finastéride utilisée pour traiter l'AAGM est 5 fois plus faible que celle utilisée en urologie, et nos patients sont plus jeunes. Pour ces deux raisons, nous ne pouvons pas extrapoler l'effet protecteur du finastéride. Cependant, ces études doivent nous rassurer tota-

lement sur la sécurité d'emploi du finastéride chez nos patients masculins alopéciques en ce qui concerne leur prostate.

Finastéride et cancer du sein

Le finastéride chez l'homme est connu pour donner, dans un faible nombre de cas, des gynécomasties, parfois chez des patients prédisposés ayant déjà fait des poussées antérieures [2].

Depuis la commercialisation du finastéride et jusqu'en novembre 2009, 50 cas de cancer du sein ont été rapportés dans le monde entier, à la dose de 5 mg/jour chez des hommes âgés de 54 à 88 ans traités pour une hypertrophie bénigne prostatique. Un article résume et commente le rapport de la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) à ce sujet [3]. Seuls 3 cas de cancer du sein masculin ont été rapportés pour la dose de 1 mg/jour, avec une imputabilité douteuse. Aucun cas n'a été signalé au cours des études cliniques à la dose de 1 mg/jour. Au cours des études cliniques à la dose de 5 mg/jour, il n'a pas été observé d'augmentation significative chez les patients traités: 7,8/100 000 patients/an pour les patients exposés (IC = 3,7-11,9) versus 3,8/100 000 patients/an pour les non exposés (IC = 1,2-11,9).

En septembre 2010, au nom du principe de sécurité, l'Agence européenne de pharmacovigilance a décidé d'ajouter sur la notice patient que des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des hommes utilisant le finastéride à la dose de 1 et 5 mg/jour. Le rapport bénéfice/risque reste favorable dans les indications à 5 et à 1 mg, et les indications n'ont pas été modifiées.

LE DOSSIER

Finastéride

Depuis, une très large étude cas-contrôles a été publiée par la FDA [4] : 339 cancers du sein identifiés chez l'homme aux États-Unis ont été interrogés et comparés à 6 780 contrôles. Il n'y a pas davantage d'exposition au finastéride ou au dutastéride dans le groupe cancer que dans le groupe témoin quelle que soit la durée d'exposition au finastéride avant le cancer, avec un risque relatif de 0,70 pour plus d'un an d'exposition et de 0,75 pour plus de 3 ans. La conclusion claire de cette étude est qu'il n'y a pas de risque de cancer du sein associé à la prescription de finastéride ou de dutastéride chez l'homme.

Finastéride et impuissance persistante

Les effets secondaires d'ordre sexuel sont les plus redoutés des patients. Baisse de la libido de l'érection ou de l'éjaculation touchent :

- 4,3 % des patients entre 18 et 40 ans *versus* 2,6 % sous placebo ;
- 8,1 % des patients entre 40 et 50 ans *versus* 2,6 % sous placebo ;
- 9,4 % des patients entre 50 et 60 ans *versus* 8,2 % sous placebo.

Plus d'une centaine de patients américains ayant des troubles sexuels persistants après l'arrêt du finastéride se sont regroupés en une association avec création d'un site Internet (www.propeciahelp.com) et tentative de mener une *class action* contre MSD aux États-Unis. Les études en double aveugle faites au moment du lancement du finastéride n'ont pas permis de mettre en évidence de tels effets secondaires persistants, et les données actuelles en l'absence de population contrôle ne permettent pas de retenir une imputabilité formelle. En France, deux observations de troubles de l'érection persistants après arrêt du finastéride ont été rapportées sans que le lien avec la prise de finastéride puisse être établi.

Un article recense les troubles sexuels persistants rapportés par 71 patients recrutés sur le forum de discussion du site [propeciahelp](http://propeciahelp.com) [5]. Ces patients devaient avoir des troubles sexuels persistant au moins 3 mois après arrêt du finastéride. Ils avaient entre 21 et 46 ans ; ils avaient pris du finastéride en moyenne 28 mois, et leurs difficultés sexuelles persistaient malgré un arrêt du finastéride depuis en moyenne 40 mois. Cette étude était rétrospective, et un biais de recrutement évident lui ôte toute valeur objective. Cet article a déclenché une campagne de presse très partielle et très médiatique surfant sur le thème très vendeur de la sexualité.

Le même auteur a repris l'interrogatoire de 54 patients 14 mois plus tard et, chez les 81 % ayant répondu, 96 % étaient toujours sexuellement gênés avec un score ASEX pathologique pour 89 % sans corrélation ni avec la durée d'exposition au finastéride ni avec le délai depuis l'arrêt [6]. 75 % de ces patients sont dépressifs et 44 % ont des idées suicidaires. La conclusion de l'auteur est que quand des troubles sexuels persistent 3 mois après l'arrêt du finastéride, ils persistent très longtemps et peut-être à vie. Ces observations reflèteraient la proportion normale d'hommes ayant spontanément des problèmes sexuels dans cette tranche d'âge, sans rapport avec le finastéride, mais peut-être en rapport avec une dépression.

Finastéride et spermatogénèse

La testostérone chez l'homme est l'hormone responsable de la spermatogénèse, et la spermatogénèse n'est pas altérée chez les hommes porteurs d'un déficit congénital en 5-alpha réductase. Le finastéride ne devrait donc pas avoir d'action sur la spermatogénèse. Une étude chez des volontaires sains traités 48 semaines à 1 mg/jour a confirmé l'absence habituelle de retentissement sur la spermatogénèse [7]. Seul le volume de l'éjaculat diminue de 10 %.

Cependant, 12 cas d'azoospermies réversibles et/ou de baisse de volume de l'éjaculat ont été décrits chez des patients suivis au long terme à la dose de 1 mg/jour et ayant souvent d'autres facteurs de risque :

- 2004 : 3 cas d'azoospermie réversibles chez 3 hommes traités par finastéride 1 mg/jour [8] ;
- 2007 : 3 autres cas avec troubles de la mobilité réversibles également [9] ;
- 2008 : 2 cas avec amélioration en 3 et 6 mois [10] ;
- 2010 : 1 cas avec normalisation du volume de l'éjaculat et du nombre de spermatozoïdes en 16 semaines [11] ;
- 2011 : 1 cas chez un homme de 48 ans avec indice de fragmentation de l'ADN élevé à 30 % et amélioration à 21 puis 16 %, 3 et 6 mois après arrêt [12] ;
- 2012 : 1 cas après 10 ans de traitement réversible en 6 mois avec conception [13] ;
- 2013 : 1 cas avec indice de fragmentation élevé de l'ADN, réversibilité et conception [14] ;
- 2013 : une étude conduite sur 4 ans dans un centre pour stérilité au Canada conclut à une prévalence d'oligospermie ou d'azoospermie de 0,6 % chez 4 400 hommes traités en moyenne depuis plus de 4 ans, avec un retour à la normale chez la majorité d'entre eux après arrêt du finastéride [15].

Au total, ces cas sont peu nombreux, non graves et réversibles. Il faut donc conseiller l'arrêt du finastéride en cas d'hypofertilité chez les patients mâles ayant une altération du spermogramme, et la demande d'un spermogramme doit s'associer à une mesure de l'index de fragmentation de l'ADN chez les patients sous finastéride. Il n'y a pas lieu de déconseiller le finastéride chez les hommes voulant concevoir un enfant.

Finastéride et dépression

Une étude italienne rétrospective, conduite sur 2 ans, évoque la possi-

bilité d'une dépression réactionnelle chez 19 patients sur 23 (14 hommes et 5 femmes) avec une réintroduction positive 2 fois [16]. Cet article a été critiqué car peu de patients, sans questionnaire objectif et validé, et sans groupe contrôle [17].

Une étude iranienne ouverte évoque également la possibilité de dépression sous finastéride [18]. 128 patients (âgés de $25,8 \pm 4,4$) ont été soumis à un questionnaire de dépression (BDI) ou d'anxiété et de dépression (HADS) avant traitement par finastéride et après 2 mois. La moyenne du score BDI augmente de 12,11 à 12,80 ($p = 0,001$) et la moyenne du score HADS augmente de 4,04 à 4,61 (NS). En fait, cette étude est également critiquable car il n'y a pas de groupe contrôle, et le deuxième questionnaire est posé avant que l'amélioration espérée grâce au finastéride puisse être perceptible. De plus, aucune dépression n'a été dépistée au cours des nombreuses études en double aveugle conduites sur des populations plus importantes et sur des périodes de 1 à 5 ans.

Enfin, l'étude rétrospective faite à partir des patients recrutés sur le forum de discussion du site propeciahelp met en évidence 46 cas de dépression parmi les 61 patients ayant des troubles sexuels persistants, avec des idées suicidaires chez 27 d'entre eux [19]. Mais la méthodologie de cet article partial d'emblée ne permet pas de conclusion.

Au total, ces études ne permettent pas de conclure sur une éventuelle responsabilité du finastéride dans la survenue de syndrome dépressif, et aucune des études contrôlées n'a permis de dépister un tel effet secondaire.

Finastéride et dosage des PSA

Il est connu que le finastéride abaisse le taux du PSA et – pour une interprétation correcte de la surveillance du taux de PSA – il est recommandé de doubler

le taux mesuré chez les patients traités par 5 mg/jour pour un adénome prostatique. Pour étudier les variations de PSA chez des hommes de 40 à 60 ans qui, en pratique, sont de plus en plus traités par finastéride à la dose de 1 mg/jour (Propecia), une étude a été faite chez 355 hommes de 40 à 60 ans traités soit par finastéride à 1 mg/jour pour une AAGM, soit par placebo [20]. Après 48 semaines de traitement, la décroissance du taux de PSA était de 40 % dans la tranche d'âge 40-50 ans (IC 95 % = 34-46) et de 50 % dans la tranche d'âge 50-60 ans (IC 95 % = 44-57). L'évolution dans les groupes placebo était de 0 % et +13 %.

Cette étude valide pour des doses de 1 mg/jour la recommandation de doubler le taux de PSA dans le cadre d'un dépistage systématique du cancer de la prostate. Par ailleurs, d'autres études mettent en évidence que, face à une hypertrophie prostatique avec élévation du PSA et biopsie de prostate négative, le taux de PSA baisse moins sous finastéride chez les patients ayant un cancer de prostate que les patients n'en ayant pas [21, 22].

La sensibilité du PSA pour dépister un cancer de prostate chez les patients traités par finastéride est donc plus importante que chez les patients pas traités [23]. Rappelons qu'en l'absence de symptomatologie, le dosage de PSA n'est recommandé en dépistage systématique qu'à partir de 50 ans. Le taux de 4 ng/mL est celui retenu classiquement comme justifiant une biopsie de prostate.

Le finastéride est-il un traitement efficace à long terme ?

Une étude italienne a suivi l'évolution de 118 hommes, âgés de 20 à 61 ans, traités par finastéride à 1 mg/jour pendant 10 ans [24]. L'efficacité persiste au moins pendant 10 ans quand les hommes sont de bons répondeurs après un an de traite-

ment, et certains patients (21 %) se sont améliorés entre la 5^e et la 10^e année de traitement.

3 177 patients hommes ayant consulté un service hospitalier de dermatologie à Tokyo, entre janvier 2006 et juin 2007, pour AAGM et traités par finastéride ont été enrôlés dans une autre étude. Parmi eux, 2 561 ont bénéficié d'un suivi photographique standardisé qui a permis de mettre en évidence des repousses importantes dans 11 % des cas, moyennes dans 36,5 % et légères dans 36,5 % également. Ces chiffres sont élevés, au-dessus de ceux habituellement constatés au cours des études contrôlées initiales. Les effets secondaires ont été rares, rencontrés chez 0,7 % des patients seulement (23/3 177). Cette étude est ouverte, sans groupe contrôle, ce qui peut expliquer des pourcentages de repousse surévalués ; mais il s'agit de la plus grande cohorte actuellement décrite de patients traités par finastéride à la dose de 1 mg par jour pour une AAGM [25].

Bibliographie

1. THOMSON IA, GOODMAN PJ, TANGEN CM *et al*. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003;349:213-222.
2. WADE MS, SINCLAIR RD. Reversible painful gynaecomastia induced by low dose finasteride (1mg/day). *Austral J Dermatol*, 2000;41:55.
3. SHENOY NK, PRABHAKAR SM. Finasteride and male breast cancer: does the MHRA report show a link? *J Cutan Aesthet Surg*, 2010;3:102-105.
4. Bird ST, Brophy JM, Hartzema AG *et al*. Male breast cancer and 5 α -reductase inhibitors finasteride and dutasteride. *J Urol*, 2013;190:1811-1814.
5. IRWIG MS, KOLUKULA S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med*, 2011;8:1747-1753.
6. IRWIG MS. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? *J Sex Med*, 2012;9:2927-2932.
7. OVERSTREET JW *et al*. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol*, 1999;162:1295-1300.

LE DOSSIER

Finastéride

8. GLINA S, NEVES PA, SAADE R *et al.* Finasteride-associated male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2004;59:203-205.
9. COLLODEL G, SCAPIGLIATI G, MORETTI E. Spermatozoa and chronic treatment with finasteride: a TEM and FISH study. *Arch Androl*, 2007;53:229-233.
10. LIU KE, BINSALEH S, LO KC *et al.* Propecia-induced spermatogenic failure: a report of two cases. *Fertil Steril*, 2008;90:849.
11. CHIBA K, YAMAGUCHI K, LI F *et al.* Finasteride-associated male infertility. *Fertil Steril*, 2010 Dec 28 [Epub ahead of print].
12. TU HY, ZINI A. Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril*, 2011;95:2125.e13-4.
13. RICCI G, MARTINELLI M, LUPPI S *et al.* Finasteride and fertility: case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:1511-1513.
14. ŞALVARCI A, İSTANBULLUOĞLU O. Secondary infertility due to use of low-dose finasteride. *Int Urol Nephrol*, 2013;45:83-85.
15. SAMPLASKI MK, LO K, GROBER E *et al.* Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril*, 2013;100:1542-1546.
16. ALTOMARE G, CAPELLA GL. Depression circumstantially related to the administration of finasteride for androgenetic alopecia. *J Dermatol*, 2002;29:665-669.
17. POPE JE, MAKELA EH. Response to article "Depression circumstantially related to the administration of finasteride for androgenetic alopecia" (*J Dermatol*, 2002;29:665-669). *J Dermatol*, 2003;30:837-839; author reply 840-844.
18. RAHIMI-ARDABILI B, POURANDARJANI R, HABIBOLLAHI P *et al.* Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol*, 2006;6:7.
19. IRWIG MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry*, 2012;73:1220-1223.
20. D'AMICO AV, ROEHRBORN CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2007;8:21-25.
21. D'AMICO AV, BARRY MJ. Prostate cancer prevention and finasteride. *J Urol*, 2006;176:2010-2012.
22. HANDEL LN, AGARWAL S, SCHIFF SF *et al.* Can effect of finasteride on prostate-specific antigen be used to decrease repeat prostate biopsy? *Urology*, 2006;68:1220-1223.
23. THOMPSON IM, CHI C, ANKERST DP *et al.* Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2006;16:1128-1133.
24. ROSSI A, CANTISANI C, SCARNÒ M *et al.* Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. *Dermatol Ther*, 2011;24:455-461.
25. SATO A, TAKEDA A. Evaluation of efficacy and safety of finasteride 1 mg in 3177 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*, 2012;39:27-32.

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