

Le Finasteride, mise au point en 2013

(Dr Pascal Reygagne)

I) INTRODUCTION :

Le finastéride est un 4-azastéroïde qui inhibe une enzyme humaine, la 5 alpha réductase qui permet la transformation de la testostérone (T) en dihydrotestostérone (DHT). Chez l'homme, il existe deux 5 alpha réductases différentes, la 5 alpha réductase de type I (5AR1) et la 5 alpha réductase de type II (5AR2). L'action inhibitrice du finastéride sur la 5 alpha réductase humaine de type II est 100 fois supérieure à son activité inhibitrice sur la 5 alpha réductase humaine de type I.

Le finastéride a d'abord été développé dans l'indication « hypertrophie bénigne de la prostate » pour laquelle une AMM a été validée en juin 1992 aux Etats-Unis, puis en France à la dose *per os* de 5 mg/jour. Le finasteride a ensuite été développé dans l'indication « alopécie androgénétique masculine ». Il a obtenu une AMM pour « stades peu évolués de l'alopecie androgénétique chez les hommes âgés de 18 à 41 ans », en décembre 1997 aux Etats-Unis, puis en décembre 1998, en France. Il a été commercialisé pour la première fois à la dose de 1mg sous le nom de Propecia® en février 1998 aux Etats-Unis, puis en février 1999 en France. Le finastéride n'est pas indiqué chez la femme et il est contre-indiqué chez la femme enceinte en raison d'un risque de mauvaise différenciation des organes génitaux d'un fœtus de sexe masculin. Il est également contre-indiqué chez l'enfant avant l'âge de 18 ans. Actuellement plus de 25 000 boîtes de finastéride 1 mg sont vendues en France tous les mois.

Les publications sur le finastéride sont très nombreuses si l'on regarde le nombre de références bibliographiques accessibles sur Medline ou le nombre de pages signalées sur Internet et si on les compare avec le nombre de références obtenu pour le minoxidil, seul autre traitement ayant scientifiquement prouvé son efficacité et ayant une AMM pour le traitement des Alopecies androgénétiques.

sources	Medline (1972-2013)	Internet (Google)
minoxidil	11 675	8 8 760 000
finasteride	12 315	15 500 000

La formule empirique du finastéride est C₂₃H₃₆N₂O₂ et son poids moléculaire est de 372,25 daltons. Il est soluble en préparation hydro alcoolique et dans le chloroforme, mais insoluble dans l'eau. La forme solide du finastéride est blanche, cristalline et stable en dessous de 150°C.

II) RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR L'AAG :

L'alopecie androgénétique est sous double dépendance génétique et hormonale. Chez l'homme, elle ne se développe qu'après la puberté et elle n'existait ni chez les eunuques ni chez les castrats d'Opéra. L'importance des androgènes dans la chute des cheveux a été reconnue dès 1942 par Hamilton qui a observé que les hommes castrés avant la puberté ne développaient pas de calvitie tant qu'ils n'étaient pas traités par testostérone (Hamilton 1942, 1960). Une castration thérapeutique de sujets plus âgés stoppe la progression de la calvitie, mais sans entraîner de repousse.

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 pileux et la transformation des cheveux terminaux en duvet sur les zones androgénodépendantes du cuir chevelu. 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. Quatre androgènes sont présents au sein des follicules : testostérone (T), dihydrotestostérone (DHT), delta 4 androstènedione (Delta 4), déhydroépiandrostèrone et son sulfate (DHEA et S-DHEA). De très nombreuses enzymes de la stéroïdogénèse sont également présentes dans les différents compartiments du follicule pileux (Hoffman 2001). La DHEA est transformée en Delta 4 par la 3 bêta-hydroxystéroïde-deshydrogénase (3 bêta ol) et la Delta 4 en T par la 17 bêta-hydroxystéroïde-deshydrogénase (17OHD). La T est transformée par une enzyme, la 5 alpha réductase 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 spermatogénèse, 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'alopecie androgénétique (Cather 1999). Il n'existe pas de déficit congénital connu en 5 alpha réductase de type I. L'activité de la 5 alpha réductase (5AR) et la densité des récepteurs cytosoliques sont sous dépendance génétique. Une trop forte expression induit une AAGM plus ou moins sévère et plus ou moins précoce. La densité en récepteurs aux androgènes est 1,5 fois plus élevée en zone frontale que en zone occipitale, chez l'homme et chez la femme et cette densité en zone frontale est chez la femme inférieure de 40% à celle observée chez l'homme (Sawaya 1997). Au contraire l'aromatase présente principalement dans les muscles et le tissu adipeux, mais également mise en évidence dans le cuir chevelu limite l'AAGM en transformant la testostérone en 17-bêta-estradiol ; l'activité aromatase est plus faible chez l'homme que chez la femme ; elle est plus élevée chez l'homme au niveau occipital que au niveau frontal (Sawaya 1997). Les œstrogènes favorisent la pousse des cheveux et allongent la durée de la phase anagène, mais leur effet ne s'explique probablement pas par une inhibition de la 5AR car 17bêta et 17alphaestradiol inhibent la synthèse de DHT par les cellules papillaires beaucoup moins bien que le finastéride (Niiyama 2001). La régulation du cycle pileux par la DHT pourrait passer par une induction de l'apoptose par activation de la voie des caspases, enzymes protéolytiques exprimées dans les follicules pileux, notamment la caspase 3 retrouvée à plus forte intensité dans les gaines épithéliales externes de sujets alopecique et normalisée après 6 mois de traitement par finastéride (Sawaya 2001).

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 (Chen 96). La 5AR2 est surtout exprimée dans la prostate, les vésicules séminales, l'épididyme et les fibroblastes des zones génitales (Chen 96). La 5AR2 s'exprime également dans la partie frontale du cuir chevelu, ou encore selon certains auteurs au niveau du vertex ou 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 (Sawaya 1997). En immunohistochimie, la 5AR2 est présente dans la gaine épithéliale interne dans les zones proximales du follicule (Eicheler 95, Bayne 1999) mais également dans les couches internes de la gaine épithéliale externe, dans la granuleuse de l'épithélium infundibulaire et dans les canaux sébacés (Bayne 1999).

Caractéristiques des 2 types de 5 alpha réductases humaines (tableau II):

	<i>alpha réductase type I</i>	<i>alpha réductase type II</i>
<i>nombre d'acides aminés</i>	259 aa	254 aa
<i> poids moléculaire</i>	29 KD	28 KD
<i> pH activité optimum in vitro</i>	6-9	5,5
<i> IC₅₀, testostérone (nM)</i>	7,7	0,3
<i> IC₅₀, finastéride (nM)</i>	500	4
<i> localisation du gène</i>	5p15	2p23

Localisations des 2 types de 5 alpha réductases humaines (tableau III):

	5AR1	5AR2
foie	+	-
prostate	+	+
vésicules séminales	+	+
épididyme	+	+
peau	+	+/-
glandes sébacées	+	-
canaux sébacés	+	+
glandes sudorales	+	-
fibroblastes zones génitales	+	+
fibroblastes cutanés	+	-
kératinocytes épidermiques	+	-
cuir chevelu	+	+/-
kératinocytes follicules pileux	+	+/- (granuleuse infundibulum)
gaine épithéliale externe	+	+
gaine épithéliale interne	+	+
papille dermique folliculaire	+	+

Les patients atteints du syndrome du testicule féminisant ont un défaut de récepteur aux androgènes. Ils sont génétiquement masculins et leur niveau de testostérone circulant est normal, mais leur développement génital externe est féminin, et dans les formes complètes ils ne développent ni barbe, ni poils axillaires, ni poils pubiens et ne deviennent jamais chauves. De même les exceptionnels tableaux de pseudohermaphrodisme par déficits héréditaires autosomiques récessifs en 5 alpha réductase de type 2 s'accompagnent d'une absence de développement de calvitie (Imperato 74). Imperato a décrit 24 enfants dans un village isolé de République Dominicaine (Imperato 1974) et Welch 2 jumeaux (Welch 1974). Ces enfants étaient considérés comme des filles jusqu'à leur puberté époque à laquelle ils ont développé un phénotype mâle mais avec une barbe éparse, une acné rare et discrète, une prostate qui reste de faible volume et une absence de développement de calvitie.

III) ETUDE PHARMACODYNAMIQUE :

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 alpha réductase de type II qui permet la transformation de la testostérone (T) en dihydrotestostérone (DHT). Il inhibe ainsi la formation de DHT à partir de T. Cette inhibition a 2 conséquences :

- une baisse de la DHT plasmatique et tissulaire
- une élévation discrète dans les limites de la normale du taux de testostérone

Lors d'administration per os, le degré d'inhibition de la 5 alpha réductase dépend du dosage de finastéride utilisé. 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% (Dallob 1994).

études chez l'homme

Une étude contrôlée versus placebo effectuée chez 42 volontaires masculins met en évidence que des doses de finastéride de 0,4 à 100mg/jour réduisent le taux moyen de DHT plasmatique (Gormley 1990). Une réduction maximale de 65% est obtenue dès la dose de 1mg/jour. La réduction est observée dès la première prise et pour une administration quotidienne elle est maximale après 48 à 72 heures (Gormley 1990 et 1995). Dans tous les cas le taux de DHT revient à la normale 14 jours après l'arrêt du traitement (Gormley 1990 et 1995). Des doses de 0,005mg/jour n'ont pas d'action sur la DHT (Prahallada 1997).

Une étude pilote de recherche de dose conduite sur une plus longue durée, pendant 6 mois chez des hommes de 18 à 36 ans a permis de confirmer que la réduction des taux de DHT plasmatiques était comparable pour des dosages de 5mg/jour (n=111) et de 1 mg/jour (n=117) : diminution moyenne de 67,6 et 68,5% (Roberts 1999). A la dose de 0,02mg/jour la diminution moyenne du taux de DHT de 61,2% était significativement plus faible ($p < 0,05$) mais déjà conséquente.

Enfin, une étude phase III conduite à la dose de 1mg/jour pendant 12 mois chez 779 hommes alopéciques âgés de 18 à 41 ans a mis en évidence une réduction moyenne du taux de DHT de 68,4% (Kaufmann 1998). Cela est associé à une élévation moyenne des taux de testostérone de 9,1%, les taux observés restant dans les valeurs normales chez l'homme. Le finastéride ne fait pas partie des substances interdites aux sportifs de compétition.

Un traitement de 42 jours par finastéride per os à des doses de 0,2 ou 1 ou 5 mg/jour réduit significativement les taux de DHT au sein du cuir chevelu d'environ -65% sans réduction significative entre les 3 dosages (Waldstreicher 1994). Chez 8 hommes traités par finastéride *per os* à la dose de 5mg/jour avant réalisation de microgreffes la moyenne des taux de DHT au sein du cuir chevelu alopécique, mesuré sur des

biopsies au punch de 4mm de diamètre a diminué de 6,4 pmol/gr avant traitement à 3,62 pmol/gr après traitement soit une réduction de 43,4% à comparer à une élévation de 7,3% observée chez 9 patients contrôles traités par placebo (Dallob 1994).

Autres actions hormonales :

Le finastéride à la dose de 5mg/jour n'a pas d'action sur le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Malgré une réduction des taux de DHT, une étude versus placebo conduite pendant 28 jours à la dose de 5mg/jour chez 10 volontaires masculins sains ne met pas en évidence de modification significative des taux de LH et de FSH, ni de base ni après stimulation (Rittmaster 1992). De même dans la grande étude phase III incluant 1553 patients traités 12 mois soit par placebo, soit par finastéride à la dose de 1mg/jour aucune variation significative des taux de base de LH ou de FSH n'a été mise en évidence (Kaufmann 1998).

Le finastéride à la dose de 5mg/jour ne modifie pas les taux de SHBG (sex-hormone-binding globulin) chez des patients âgés (Jaffe 1994). A la même dose, les taux de prolactine, d'aldostérone ou de cortisol ne sont pas modifiés non plus (Uygur 1997, Rittmaster 1994). L'élévation moyenne des taux de testostérone de 10% environ s'accompagne d'une élévation de 10 à 15% des taux d'oestradiol et le rapport testostérone sur oestradiol reste stable (McClellan 1999 et/ou RCP).

Effets sur la densité osseuse :

Un traitement de 1 ans à la dose de 1 mg/jour (n=7) ou à la dose de 5mg/jour (n=8) ne modifie pas la densité osseuse vertébrale chez l'homme (Matzkin 1992). PTH, ostéocalcine, 1,25dihydroxy vitamine D3 et calciurie des 24 heures ne sont pas modifiés.

Effets sur la spermatogenèse :

La testostérone chez l'homme est l'hormone responsable de la spermatogenèse et la spermatogenèse n'est pas altérée chez les hommes porteurs d'un déficit congénital en 5alpha-réductase (Imperato-McGinley 1974). Le finastéride ne devrait donc pas avoir d'action sur la spermatogenèse. Une étude randomisée en double aveugle chez 181 volontaires sains masculins âgés de 19 à 41 ans et traités 48 semaines, soit par placebo, soit par finastéride *per os* à la dose de 1mg/jour a confirmé l'absence habituelle de retentissement sur la spermatogenèse (Overstreet 1999). Le volume de l'éjaculat avait diminué de 0,3ml (-10%) dans le groupe finastéride à 48 semaines ce qui n'était pas différent d'une diminution de 0,2ml (-7,8%) observée dans le groupe placebo. Par ailleurs, il n'y a pas de modification habituelle ni du nombre de spermatozoïdes, ni du pourcentage de formes anormales, ni de la mobilité (Overstreet 1999). Mais des azoospermies réversibles et des baisses de volume de l'éjaculat ont été décrites dans quelques cas suivis au long à la dose de 1 mg/jour. A la dose de 5mg/jour la réduction du volume de l'éjaculat peut être plus significative.

Effets sur la prostate :

A la dose de 1mg/jour une discrète réduction du volume prostatique (0,7ml) est rapportée chez des volontaires sains âgés de moins de 41 ans (RCP ou Mc Clellan 1999). Par ailleurs le taux moyen de PSA (prostatic-specific antigen ou antigène spécifique de la prostate) diminue en moyenne de 0,78 µg/L à 0,52mg/L après 12 mois de traitement à la dose de 1mg/jour (Kaufmann 1998).

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

A partir de l'âge de 50 ans si un traitement par finastéride est institué, que ce soit pour une hypertrophie bénigne de la prostate ou pour une AAGM, il est préférable de réaliser un taux de PSA avant le début du traitement. Avant 50 ans aucun dosage n'est nécessaire ; De toutes façons quelles que soit 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 (Stoner 1994).

IV) ETUDE TOXICOLOGIQUE :

a) animal :

-Téatogenicit  chez le rat :

Chez le rat, l'exposition à de fortes doses de finastéride (50mg/kg/jour) administrées par voie sous-cutanée pendant la grossesse, du 14 me au 22 me jour de gestation inhibe le développement de la prostate et des organes génitaux externes chez les descendants de sexe m le. Le développement des  pididymes et des vésicules séminales reste normal. L'administration concomitante de finastéride et de 5alpha-DHT (50 mg/kg/jour) permet de restaurer un développement prostatique normal, ce qui confirme que la 5alpha-DHT est nécessaire à l'embryogenèse de la prostate chez le rat (George 1988).

La période la plus critique se situe entre le 16 me et le 17 me jour de gestation et des hypospadias sont décrits chez 39% des mâles exposés pendant cette période à la dose de 20mg/kg/jour (Clark 1992).

Lors d'administration *per os* du 6 me au 17 me ou 20 me jour de gestation l'incidence du développement des hypospadias augmente avec la dose, avec une dose seuil d'administration *per os* chez la mère de 0,1mg/kg/jour, et développement d'hypospadias dans 100% des cas pour une dose de 100mg/kg/jour. Une réduction de la distance anogénitale chez les descendants mâles peut être observée pour des expositions *per os* plus faibles jusqu'à 0,003mg/kg/jour mais avec une réversibilité post natale pour des doses inférieures à 0,1mg/kg/jour (Clark 1990).

-T ratogenicit  chez le singe rhésus:

Le singe rhésus possède comme l'homme deux types de 5 AR, le type I prédominant dans la peau et le type II dans la prostate ; le finastéride inhibe de façon comparable la 5 ARII de l'homme et du singe rhésus qui est un bon modèle animal (Prahadala 1997).

Chez la femelle singe rhésus enceinte l'administration *per os* de 2mg/kg/jour de finastéride entre le 20 me et le 100 me jour de gestation induit de façon constante chez les fœtus mâles hypospadias, adhérences du prépuce au gland, hypotrophie du scrotum, micropenis, et hypertrophie du raphé médian. Aucune anomalie de développement n'est mise en évidence chez les fœtus femelles.

L'exposition de 10 femelles singe rhésus gestantes à des doses IV quotidiennes de 800ng/jour, soit 120ng/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 5mg/jour (Prahadala 1997).

-Toxicité chez la souris:

L'exposition de souris à des doses *per os* de 25mg/kg/jour induit une hyperplasie des cellules de Leydig dans 52% des cas ; des leydigomes sont observés dans 32% des cas pour des doses de 250mg/kg/jour ; des doses de 2,5mg/kg/jour sont sans action (Prahadala 1994). L'action du finastéride sur les cellules de Leydig est probablement secondaire à une élévation du taux de LH qui ne survient qu'à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.

b) surdosage chez l'homme :

Au cours d'études cliniques des doses répétées de 80mg/jour pendant 3 mois chez 71 patients n'ont pas entraîné d'effet indésirable dose dépendant. Des doses uniques de 400mg n'ont pas été toxiques et en cas de surdosage, aucun traitement spécifique n'est nécessaire.

V) ETUDE PHARMACOCINETIQUE :

Absorption

L'absorption est rapide avec une concentration maximale (Cmax) de 6,5microg/L 1 à 2 heures après prise unique *per os* de 1mg, chez 12 volontaires masculins âgés de 19 à 42 ans (McClellan). L'absorption est complète après 6 à 8 heures. L'équilibre des taux plasmatique est atteint dès le troisième jour et au 17ème jour la Cmax est en moyenne de 9,2microg/L. La biodisponibilité est de 80%.

Entre les doses de 1 et de 10 mg/jour, l'aire sous la courbe (ASC) et la Cmax semblent proportionnels à la dose.

La biodisponibilité, la Cmax et l'ASC ne sont pas affectés par la prise alimentaire. La Cmax est simplement retardée si le finastéride est pris 30 minutes après un repas (Ohtawa 1991).

Une absorption transcutanée est possible et pour cette raison, le finastéride ne doit pas être manipulé par une femme enceinte

Distribution

Après administration intraveineuse le volume de distribution moyen est de 76 litres (44 à 96 litres).

90% du finastéride circulant est fixé aux protéines plasmatiques (Carlin 1992).

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 10,54ng/ml chez des hommes volontaires traités 6 semaines *per os* à la dose de 5mg/jour et cette concentration varie de 0,1 à 1,52ng/ml pour des doses de 1mg/jour (Prahlada 1997). L'utilisation d'un préservatif n'est pas nécessaire lors de rapports sexuels avec une femme soit enceinte, soit susceptible de le devenir.

Le passage du finastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

Métabolisme

Après absorption digestive, le finastéride est métabolisé dans le foie par des enzymes microsomiques dépendantes du cytochrome P450 3A4 , puis éliminé par voie biliaire. *In vitro* l'activité des principaux métabolites est plus faible que celle du finastéride mais pas négligeable (<20%) ; ces métabolites n'ont pas de toxicité propre connue. La demie-vie moyenne d'élimination plasmatique terminale du finastéride après prises répétées de 1mg/jour chez des hommes âgés de 19 à 42 ans varie entre 3 et 6 heures (moyenne=4,8 heures) (McClellan 1999). Chez des hommes âgés de plus de 70 ans cette demie-vie d'élimination plasmatique terminale varie entre 6 et 15 heures (moyenne = 8 heures). Cependant la demie vie biologique d'efficacité est beaucoup plus élevée, les taux de DHT plasmatique pouvant rester déprimés jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du finastéride.

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

Malgré son métabolisme hépatique mettant en jeu la voie du cytochrome P450 3A4 aucune interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments métabolisés par la même voie n'est connue. Il n'y a pas d'interaction significative entre le finastéride à la dose de 5 mg/jour et la warfarine, l'aminophylline, la digoxine, l'antipyrine et le propranolol (RCP ou McClellan). Une interaction avec certains inhibiteurs ou certains inducteurs du cytochrome P450 3A4 reste cependant théoriquement possible.

Il n'y a pas d'étude chez l'insuffisant hépatique.

Excrétion

La clairance plasmatique est d'environ 165ml/mn (70 à 279ml/mn). L'élimination se fait à 60% par les selles et à 40% dans les urines sous forme de métabolites (Carlin 1992).

L'élimination du finastéride est plus lente après 70 ans, mais cela ne nécessite pas d'adaptation des dosages. L'ASC est augmentée de 17% chez des hommes de plus de 75 ans qui reçoivent 5mg/jour par rapport à des hommes âgés de 45 à 60 ans (Gregoire 1990).

En cas d'insuffisance rénale chronique (clearance de la créatinine entre 10 et 55 ml/mn), ASC, Cmax, et demie-vie sont inchangés après prise d'une dose unique (RCP)

VI) ESSAIS THERAPEUTIQUES :

Les premières études pilotes ont d'abord confirmé l'efficacité du finastéride à la dose de 5 puis de 1 mg par jour (Kauffman 96). Trois études de phase 3 ont ensuite confirmé l'efficacité du produit sur une durée de 1 an puis de 2, 4, et enfin 5 ans (Kauffman 98, Reygagne 98, Leyden 99, MacClellan 99, Kauffman 2000, Shapiro 2000). Ensuite de nouvelles études cliniques ont permis de confirmer l'efficacité du finastéride avec la technique du phototrichogramme (Van Neste), du poids des cheveux (Price 2006) ou sur coupes histologiques horizontales (Whiting). Puis les dernières études ouvertes apportent des données sur le long terme avec un recul de 10 ans.

Les 2 études multicentriques pivotales phases III qui ont permis l'AMM initiale ont été conduites en double aveugle, l'une aux USA, l'autre dans 15 pays dont la France. 1553 hommes âgés de 18 à 41 ans, développant une AAGM modérée du vertex ont été traités un an par finastéride per os à la dose de 1 mg/jour (50 %) ou par placebo (50 %). 1215 ont été traités une deuxième année, toujours en double aveugle soit par finastéride (90 %), soit par placebo (10 %). L'efficacité a été appréciée par un compte de cheveux sur macrophotographie après rasage d'une zone de 5,1 cm² d'une part et par évaluation de photographies globales réalisées par des experts indépendants, d'autre part. Les avis des patients et des investigateurs ont également été recueillis.

Tous les critères de jugement à 1 et à 2 ans sont en faveur du finastéride. Le gain moyen en nombre de cheveux dans la zone rasée de 5,1 cm² est respectivement de 107 et 138 cheveux versus placebo, à 1 an et à 2 ans (P<0,001). Sous finastéride, seuls 14 % des patients traités 1 an (n = 658) et 17 % des patients traités 2 ans (n = 477) ont vu leur compte de cheveux se dégrader (versus 58 % et 72 % pour le placebo). Une repousse sur la base des photographies globales est mise en évidence par les experts dans 48 % à 1 an et dans 66 % à 2 ans versus 7 % dans les 2 cas avec le placebo. A 1 an, la repousse est le plus souvent faible (30 %) ou modérée (16 %). Elle est importante dans 2 % des cas. A 2 ans, les chiffres sont respectivement de 30, 31 et 5 %. Le finastéride réduit de 71,4 % les taux de DHT circulant et élève les taux de testostérone de 12,5 %.

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 % dans le groupe placebo ; dysfonction érectile : 1,4 % versus 0,9 % dans le groupe placebo ; anomalie de l'éjaculation : 1 % versus 0,4 % dans le groupe placebo. Ces effets secondaires sont 2 fois

sur 3 transitoires 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 avec des doses de 5 mg mais aussi avec des doses de 1 mg / jour. Seuls 11 patients (1,4 %) dans le groupe finastéride et 8 (1 %) dans le groupe placebo ont arrêté l'étude en raison de ces effets secondaires.

Le finastéride 1 mg permet une stabilisation à 2 ans dans plus de 80 % des cas et une repousse le plus souvent faible ou modérée dans 48 % des cas après 1 an de traitement et dans plus de 60 % des cas après 2 ans de traitement. A plus long terme Shapiro et Kaufmann (Shapiro 2000) ont rapporté les résultats obtenus en double aveugle chez 323 patients ayant poursuivi 5 ans le traitement par 1 mg de finastéride *per os* comparés à 23 patients ayant poursuivi le placebo. Malgré une discrète diminution absolue du nombre de cheveux acquis dans le groupe traité, la différence dans le compte de cheveux entre les deux groupes augmente avec le temps : 171 cheveux à 2 ans, 183 à 3 ans, 219 à 4 ans, 277 à 5 ans. De même, après 5 ans de traitement, 48% des patients traités restent améliorés sur photographies versus 0% des patients sous placebo. De plus, à 5 ans, 63% se déclarent globalement satisfaits versus 20% sous placebo. La tolérance du finastéride reste bonne et les effets indésirables diminuent avec le temps. A 5 ans, 0.6% des patients se plaignant d'effets secondaires d'ordre sexuels, mais les patients les plus gênés ont arrêté le traitement avant.

La qualité des études présentées repose sur une méthodologie rigoureuse : durée de 2 et de 5 ans, comparaison en double aveugle versus placebo, utilisation d'un critère quantitatif très objectif (compte des cheveux), et utilisation d'un critère cosmétique reproductible : lecture de photographies standardisées par un panel d'experts indépendants ne suivant pas cliniquement les patients.

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.

Une étude randomisée en double aveugle versus placebo vient confirmer ces résultats à 4 ans chez des hommes de 22 à 40 ans en utilisant en plus du compte des cheveux la technique du poids des cheveux : il s'agit de mesurer le poids des cheveux poussant sur une zone rasée de 1,34 cm² toute les 6 semaines. La zone est repérée par tatouage et les cheveux sont soigneusement rasés toutes les 6 semaines, recueillis, puis pesés. Cette technique est très sensible et reflète mieux le volume de la chevelure que le simple compte des cheveux ; elle a déjà été validée avec le minoxidil. Au cours de cette étude (Price 2006) le poids des cheveux augmente de 21,6% en 4 ans et le compte de 7,2%. Sous placebo l'évolution était de -24,5% et de -13%. La différence est bien sûr très significative ($p < 0,001$). Le poids des cheveux augmente plus que le compte car il prend en compte, en plus de la densité capillaire, des paramètres tels que le diamètre des cheveux, le % de

cheveux anagènes, ou la vitesse de pousse des cheveux. L'amélioration de ces paramètres et notamment l'augmentation des diamètres contribuent à l'amélioration clinique observée chez les patients traités par finastéride. La tolérance a été bonne avec aucun arrêt pour effet secondaire. Même si le nombre de patient reste limité dans cette étude celle-ci 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 âgés de 41 à 60 ans, et à la dose de 1mg/jour, le finastéride reste efficace avec après 2 ans de traitement, des repousses photographiquement visibles dans 39% des cas versus 4% sous placebo, et une stabilité dans 55% des cas versus 74% sous placebo (Whiting 2003). Les améliorations obtenues sont discrètes dans 26%, modérées dans 11% et importantes dans 2% seulement. 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 positifs avec repousse photographiquement visible dans 35% des cas à 2 ans. Des effets indésirables d'ordre sexuels 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 plus jeunes. La différence avec le groupe placebo est paradoxalement plus nette dans la tranche d'âge 41-51ans (8,1% versus 2,6%) que dans la tranche d'âge 51-60 ans (9,4% versus 8,2%) spontanément plus gênée.

Chez des hommes encore 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 que chez des sujets jeunes (Brenner 1999). Le gain moyen en nombre de cheveux sur une zone rasée de 5,1cm² est de 13 cheveux environ après 12 mois de traitement et de 28 environ après 24 mois de traitement, pour une perte de 1, puis de 11 cheveux, sur la même zone dans le groupe placebo.

Une étude en double aveugle réalisée chez 18 882 patients de plus de 55 ans a permis de mettre en évidence qu'une administration quotidienne de 5 mg de finastéride pendant 7 ans pouvait réduire de 25% la prévalence du cancer de la prostate chez des patients ayant initialement un examen par toucher rectal normal (réduction de l'incidence de 24,4% dans le groupe placebo à 18,4% dans le groupe finastéride) (Thompson 2003). Cependant, dans cette étude les tumeurs de haut grade étaient plus fréquentes dans le groupe finastéride (6,4% versus 5,1%). Par ailleurs dose et âge ne permettent pas d'extrapoler les résultats obtenus aux hommes jeunes traités au long cours par 1 mg de finastéride.

Au total, le finastéride est un inhibiteur de la 5 alpha réductase de type 2 disponible en France depuis février 1999. Il est indiqué per os à la dose quotidienne de 1 mg dans le traitement et la prévention de l'aggravation des AGM peu évoluées. L'efficacité antichute est observée dès 3 mois et la repousse quand elle existe dès le 6^{ème} mois. Après 2 ans une stabilisation est possible chez 80% des patients de 18 à 41 ans, et une repousse le plus souvent discrète ou modérée chez plus de 60%. L'efficacité du traitement doit être évaluée

entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois par le prescripteur. Une utilisation continue est nécessaire. En cas d'interruption, le bénéfice disparaît en moins de 6 à 12 mois. Le finastéride est contre-indiqué chez la femme enceinte en raison du risque d'anomalies des OGE chez un fœtus de sexe masculin. Il ne doit pas être utilisé ni chez la femme, ni chez l'enfant et les indications doivent être limitées aux hommes jeunes ayant une AGM débutante ou modérée (stade V inclus de Hamilton).

L'association minoxidil et finastéride occasionnellement rapportée comme efficace n'a pas été étudiée rigoureusement chez l'homme. On sait cependant que l'effet est additif chez le macaque chauve et l'association des 2 traitements est couramment prescrite.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'études comparatives, l'efficacité entre minoxidil à 5% et finastéride semble comparable. Le choix du traitement dépend donc de ce que le patient a déjà fait, de l'état de son cuir chevelu, de ses motivations à prendre plutôt un traitement par voie orale ou en application locale, et des habitudes du médecin.

L'efficacité est appréciée par le patient lui-même et par le médecin.

La méthode la plus objective est la prise de photos comparatives avant traitement puis au cours du traitement associée à un test à la traction. Ce test consiste à tirer 3 fois sur une mèche de 10 cheveux entre le pouce et l'index et à comptabiliser le nombre de cheveux arrachés après les 3 tractions. Ce test permet de suivre l'efficacité antichute du traitement avec le temps. La première consultation doit se situer 3 mois environ après le début du traitement puis 6 mois plus tard puis tous les ans pour son renouvellement.

Dans le but de préserver les cheveux persistants et d'augmenter leur diamètre il est logique d'associer un traitement médical à la chirurgie lorsqu'il y a une indication à pratiquer des microgreffes: finastéride et/ou minoxidil peuvent alors être proposés. Une étude randomisée en double aveugle du finastéride dans cette indication nous prouve que ce raisonnement est correct. 79 patients âgés de 20 à 45 ans ont été inclus. 40 ont été traités par finastéride 1mg/jour de la quatrième semaine avant leur intervention pour microgreffes jusqu'à la 48ème semaine après ; 39 ont été traités par placebo. Les résultats ont été appréciés à 52 semaines avec des photographies globales interprétées par des experts indépendants, et avec un compte de cheveux automatisé sur macrophotographies sur une zone de 1 cm². Une évaluation complète a été possible chez 34 patients sous finastéride et 27 sous placebo. Les résultats comme nous pouvions nous y attendre sont nettement en faveur du finastéride avec une augmentation de densité visible sur les photographies frontales dans 94% des cas versus 67% avec le placebo. Le finastéride permet donc d'améliorer les résultats obtenus avec des microgreffes de cheveux et devrait être proposé à tous les patients greffés (Leavitt 2005).

Un guideline européen du traitement des AAG féminines et masculines a été publié in extenso en 2011 (Blumeyer 2011). Plus de 1000 articles ont été screenés et 376 analysés dont 85 respectaient une méthodologie correcte permettant une analyse approfondie. Les conclusions concernant le finastéride sont les suivantes

• Chez l'homme, le finastéride per os à 1mg/jour et le minoxidil topique à 2 et à 5% sont recommandés après 18 ans en cas d'AAGM légère à modérée (Norwood IIv à V) avec un fort niveau de preuve (niveau 1). 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. Il n'y a pas assez de données d'efficacité pour recommander le minoxidil à 5% en mousse à la place de la lotion à 5%. Le dutastéride per os à 0,5mg/jour peut être envisagé mais des études comparatives de bonne qualité sont souhaitées.

Les points à retenir pour le patient:

- Traitement à vie, en cas d'arrêt, perte du bénéfice acquis en 3 à 6 mois
- Stabilisation de la calvitie dans la plupart des cas, mais l'efficacité n'est pas de 100%
- Repousse des cheveux dans 40 à 50%, le plus souvent minime ou modérée
- Premiers résultats au bout de 2 à 3 mois, maximum à 1 an voir 2 ans avec le finastéride.

Références proposées :

-Asada Y, Sonoda T, Ojio M, Kurata S, Sato T, Ezaki T, Takayasu S. 5 alpha-reductase type 2 is constitutively expressed in the derma papilla and connective tissue sheath of the hair follicle in vivo but not during culture in vitro. J. Clinical. Endoc. Metabol.. 2001; 86:2875-80.

-Bayne EK, Flanagan J, Einstein M et al. Immunohistochemical localization of type 1 and 2 5alpha-Réductase in human scalp. Br J Dermatol. 1999;141:481-91.

-Beek CH : A study on extension and distribution of the human body-hair. Dermatologica 1950. 101:317-331.

- Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls I S, Trakatelli M, Finner A, Kieseewetter F, Truëb R, Rzany B, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. JDDG.2011 ;9 (suppl 6) :S1-S57.

-Brenner S, Matz H. Improvement in androgenetic alopecia in 53-76-year-old men using oral finasteride. Int. J. Dermatol. 1999 ; 38 : 926-930.

- Carlin JR, Höglund, Eriksson LO, et al. Disposition and pharmacokinetics of [14C]finasteride after oral administration in human. *Drug Metab Dispos.* 1992;20:148-55.
- Cather JC, Lane D, Heaphy MR, Nelson BR. Finasteride – An update and review. *Cutis* 1999;64:167-172.
- Chen W, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5 α Reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology* 1996;193:177-84.
- Clark RL, Antonello JM, Grossman SJ. External genitalia abnormalities in male rats exposed in utero to finasteride, a 5 α reductase inhibitor. *Teratology.*1990;42:91-100.
- Clark RL, Anderson CA, Prahalada S et al. Critical development periods for effects on male rat genitalia induced by finasteride, a 5 α reductase inhibitor. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 1992;119:34-40.
- Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL, et coll. The effect of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994 ; 79 (3) : 703-6.
- Eicheler W, Dreher M, Hoffmann R, et al. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 α -reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol.* 1995;133:371-6.
- George FW, Peterson KG. 5 α -dihydrotestosterone formation is necessary for embryogenesis of the rat prostate. *Endocrinology* 1988;122:1159-64.
- Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS, et al. Effects of finasteride (MK-906), a 5 α -reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1136-41.
- Gormley GJ : Finasteride : A clinical review. *Biomed Pharmacother.* 1995;49:319-24.
- Gregoire S, Winchell GA, Constanzer M, et al. Multiple dose pharmacokinetics of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor in men 45-60 and < 70 years old [abstract]. *Pharm Res* 1990;7sup:S-53.
- Hamilton JB. Male Hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942 ; 71 (3) : 451-80.

-Hamilton JB : Patterned loss of hair in men: type and incidence. Ann. N Y Acad Sci 1951; 53: 708-728.

-Hamilton JB. Effect of castration in adolescent and young adult male upon further changes in the proportion of bare and hairy scalp. J. Clin. Endocrinol. Met. 1960; 20:1309-1308.

-Hoffman R. Enzymology of the hair follicle. Eur. J. Dermatol. 2001;11:296-300.

-Imperato-Mc Ginley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man : an inherited form of male pseudohermaphroditism. Science 1974 ; 186 : 1212-5.

-Jaffe A, Matzkin H, Gilad S, et al. Effect of 5-alpha reductase inhibition on sex-hormone-binding globulin in elderly men. Horm Res. 1994;41:215-7.

-Kauffman KD. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study to determine the effect of finasteride in post menopausal women with androgenetic alopecia. 58TH meeting of the american academy of dermatology, San Francisco, 10-15 mars 2000-b.

-Kauffman KD. Further evaluation of finasteride in the treatment of androgenetic alopecia. 58TH meeting of the american academy of dermatology, San Francisco, 10-15 mars 2000-a.

-Kauffman KD and the finasteride Male Pattern Baldness Group. Clinical studies on the effects of oral finasteride, a type II 5 α -reductase inhibitor, on scalp hair in men with male pattern baldness. *In* Van Neste D and Randall V (EDS) Hair research for the next millenium. Elsevier Science. 1996 P363-365.

-Kauffman KD, Olsen EA, Whiting D et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 1998 ; 39 : 578-89.

-Leavitt M, Perez-Meza D, Rao NA, Barusco M, Kaufman KD, Ziering C. Effects of finasteride (1 mg) on hair transplant. Dermatol Surg. 2005;31:1268-76, discussion 1276.

- 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 : 930-37

- Ludwig E. Classification of the type of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br. J. Dermatol. 1977; 97:247-254.

- Martindal. The complete drug reference. London :The pharmaceutical press, 1999.

- Matilainen VA, Keinänen-Kiukkaanniemi. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. J. Cardiovasc. Risk. 2001;8:147-151.

- Matzkin H, Chen JZ, Weisman Y, et al. Prolonged treatment with finasteride (a 5 α -reductase inhibitor) does not affect bone density and metabolism. Clin Endocrinol. 1992;37:432-6.

- McClellan KJ, Markham A. Finasteride: a review of its use in male pattern hair loss. Drugs 1999 ; 57:111-26.

- Niiyama S, Happle R, Hoffmann. Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles. Eur. J. Dermatol. 2001; 11: 195-98.

- Norwood OT. Male pattern baldness. Classification and incidence. South. Med. J. 1975;68:1359-1365.

- Ohtawa M, Morikawa H, Shimazaki J. Pharmacokinetics and biochemical efficacy after single and multiple oral administration of N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 α -carboxamide, a new type of specific competitive inhibitor of testosterone 5 α -reductase, in volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1991;16:15-21.

-Olsen EA. Androgenetic alopecia. In: Olsen EA, ed. Disorders of hair growth: diagnosis and treatment. New York: Mc Graw-Hill, 1994:257-83.

-Overstreet JW et al. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. J. Urol. 1999;162:1295-300.

-Prahalada S, Majka JA, Soper KA et al. Leydig cell hyperplasia and adenomas in mice treated with finasteride, a 5 alpha réductase inhibitor: a possible mechanism. Fund Applied toxicol. 1994;22:211-219.

-Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS et al. Effects of finasteride, a type II 5-alpha reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). Teratology 1997;55:119-131.

- Price VH, Menefee E, Sanchez M, Kaufman KD. Changes in hair weight with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1mg daily): three and 4 year results. J Am Acad Dermatol 2006;55:71-4.

-Reygagne P, Saiag Ph, Van Neste D, et le Finasteride Male Pattern Baldness Study Group. Efficacité d'un inhibiteur de la 5 α -reductase de type II dans le traitement de l'alopecie androgénétique masculine : résultats à 2 ans. Ann Dermatol vénéréol 1998 ; 125 ; 3S35

-Rittmaster RS, Lemay A, Zwicker H et al. Effect of finasteride, a 5a-reductase inhibitor, on serum gonadotropins in normal men. J Clin Endocrinol Metab.1992;75:484-88.

-Rittmaster RS, Antonian L, New MI et al. Effect of finasteride on adrenal steroidogenesis in men. *J Androl.* 1994;15:298-301.

-Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J et al. Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5 α reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:555-63.

-Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α 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.

-Sawaya EM, Keane RW, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbaum BP, Whiting D, Nicholson DW. Androgen responsive genes as they affect hair growth. *Eur. J. Dermatol.* 2001;11:304-8.

-Shapiro J. Further evaluation of finasteride in the treatment of androgenetic alopecia: five years results. EADV 2000, Genève, 11-15 oct 2000.

-Stoner E. The clinical development of a 5 α -reductase inhibitor, finasteride. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990;37:375-8.

-Stoner E, Round E, Ferguson D, et al: Clinical experience of the detection of prostate cancer in patients with BPH treated with finastéride. *J Urol.* 1994; 79:1115-1121.

-Thomson IA, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia SL, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:213-22.

-Wade MS, Sinclair RD. Reversible painful gynaecomastia induced by low dose finasteride (1mg/day). *Austral J. Dermatol.* 2000 ; 41:55.

-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.

-Welch PC, Madden JD, Harrod MJ, et al : Familial incomplete male pseudohermaphrodism. N Engl J Med. 1974;291:944-949.

-Whiting DA, Olsen EA, Savin R et al. Efficacy and..... Eur. J. Dermatol. 2003;13:150-60.

Finasteride et AAG : les points d'actualité en 2013

1 Finastéride et cancer de la prostate :

L'étude Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) conduite pendant 7 ans chez 18 882 hommes de plus de 55 ans et publiée en 2004 a mis en évidence une réduction de 25% du risque de cancer de prostate chez des hommes de plus de 50 ans traités par finastéride à la dose de 5 mg/jour. Cependant, ce bénéfice était contrebalancé par une augmentation de 6,9% des cancers de haut grade 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 année-patients.

L'augmentation de 6,9% des cancers de haut grade réduirait le bénéfice à 262 567 année-patients, ce qui reste considérable. Une étude épidémiologique Canadienne identique conclue également à un bénéfice encore plus élevé de 200 année-patients pour une hypothétique cohorte de 1000 patients de 62 ans; ce bénéfice reste de 140 année-patients si l'on tient compte de l'augmentation des cancers de haut grade.

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 trans-urétrales est plus souvent plus élevé sur des prostatites de petites dimensions dont le volume a été réduit par le finastéride. L'analyse de 256 cas de cancers de prostate diagnostiqués par biopsie trans-urétrales 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 en dermatologie pour traiter l'AAGM est 5 fois plus faible que celle utilisée en urologie et nos patients sont plus jeunes. Pour ces 2 raisons nous ne pouvons pas extrapoler l'effet protecteur du finastéride. Cependant, ces études doivent nous rassurer totalement sur la sécurité d'emploi du finastéride chez nos patients masculins alopéciques en ce qui concerne leur prostate.

Dans une étude multicentrique en double aveugle versus placebo incluant 6 729 hommes âgés de 50 à 75 ans le dutastéride prescrit à la dose de 0,5mg/jour pendant 4 ans réduit également le risque de cancer de prostate de 22,8% (Andriole 2010). Si un risque de cancer de prostate plus élevé en cas d'AAGM sévère et précoce a été discuté il ne semble pas passer par le polymorphisme du à la répétition du nombre de séquence du trinuécléotide CAG dans l'exon 1 du gène du récepteur aux androgènes (Price 2010).

L'étude « prévention du cancer de prostate par le finastéride » a permis d'isoler 1 159 cas de cancers de prostatites et 1353 témoins et le nombre de répétition CAG n'était pas différent dans les groupes cancers et témoin avec ou sans le finastéride. De plus il n'y avait pas d'association entre le grade histologique plus ou moins sévère du cancer et le nombre de répétition du triplé de nucléotides CAG.

- Thomson IA, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia SL, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:213-22.
- Grover S, Lowensteyn I, Hajek D, Trachtenberg J, Coupal L, Marchand S. Do the benefits of finasteride outweigh the risks in the prostate cancer prevention trial? *J Urol.* 2006;175:934-8.
- Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, Jewett MA, Finelli A, Fleshner NE. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol.* 2006;175:505-9.
- Smith JA. Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality Unger JM, Thompson IM Jr., LeBlanc M, Crowley JJ, Goodman PJ, Ford LG, Coltman CA Jr, Southwest Oncology Group Statistical Center, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA. *Urol Oncol.* 2005;23:463.
- Fitzpatrick JM, Schulman C, Zlotta AR, Schröder FH. Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int.* 2009;103:864-70.
- Reed AB, Parekh DJ. The utility of 5-alpha reductase inhibitors in the prevention and diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009;19:238-42.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1192-202.
- Price DK, Chau CH, Till C, Goodman PJ, Baum CE, Ockers SB, English BC, Minasian L, Parnes HL, Hsing AW, Reichardt JK, Hoque A, Tangen CM, Kristal AR, Thompson IM, Figg WD. Androgen receptor CAG repeat length and association with prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2010.184,2297-302.

2 Finastéride et cancer du sein:

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

Le finastéride inhibe la transformation de la testostérone en DHT. La DHT est diminuée d'environ 60% avec une faible augmentation de la testostérone de 15 à 20% et une augmentation de l'œstradiol du même ordre avec un ratio testostérone/œstradiol inchangé. 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 5mg/jour chez des hommes âgés de 54 à 88 ans traités pour une hypertrophie bénigne prostatique. Cette année un article résume et commente le rapport de la MHRA (Medecines and Health care products Regulatory Agency) à ce sujet (Shenoy 2010). Le rapport dans sa totalité est par ailleurs accessible librement sur internet. Seuls 3 cas de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés pour la dose de 1mg/jour, avec une imputabilité douteuse, ce qui n'est pas en faveur d'une augmentation du risque connu spontanément qui est de 1/100 000 hommes par an. Aucun cas n'a été signalé au cours des études cliniques à la dose de 1mg/jour. Au cours des études cliniques contrôlées et prolongées au delà de 1 an à la dose de 5mg/jour il n'a pas été observé d'augmentation significative chez les patients traités : 7,8 / 100 000 patient-an pour les patients exposés (IC=3,7-11,9) versus 3,8 / 100 000 patient-an pour les non exposés (IC=1,2-11,9).

Depuis que en septembre 2010, au nom du principe de sécurité l'agence européenne de pharmacovigilance a décidé d'ajouter dans le RCP et 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 de 5mg/jour aucun cas n'a été rapporté chez des patients traités pour AAGM. Le rapport bénéfice / risque restant favorable dans les indications à 5 et à 1 mg, les indications n'ont pas été modifiées.

- Shenoy NK, Prabhakar SM. Finasteride and male breast cancer : does the MHRA report show a link ? J Cutan Aesthet Surg. 2010 ;3 :102-5.

3 Le Finastéride et impuissances persistantes :

Ces craintes se sont probablement développées en raison du caractère suspensif du traitement et de la nécessité de le prendre au long cours sur plusieurs années. Cette année

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 et tentative de mener une «class action» contre MSD aux USA. Les études en double aveugle faite 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, 2 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. L'afssaps a émis un communiqué en ce sens publié sur son site internet en 2002. (. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Finasteride-Propecia-et-generiques-dans-le-traitement-de-la-calvitie-chez-l-homme-jeune-alopecie-androgenetique-surveillance-des-effets-secondaires-Point-d-information>).

4 Finastéride et stérilité :

Ces craintes se sont probablement développées en raison du caractère suspensif du traitement et de la nécessité de le prendre au long cours sur plusieurs années et de quelques observations isolées d'azoospermie réversible chez des patients ayant souvent d'autres facteurs de risque.

Un cas d'azoospermie chez un patient traité depuis 1 an par 1mg/jour de finastéride pour AAGM a été rapporté en 2010 (Chiba 2010). L'arrêt du finastéride a permis en 16 semaines une normalisation du volume de l'éjaculat et de la concentration en spermatozoïdes. Dans cette observation une oligospermie avait été noté 5 ans auparavant sans prise de finastéride. De tels patients sont peut être plus sujet que d'autres à une diminution de la spermatogénèse. Dans cette observation comme dans les précédentes l'atteinte est réversible

Une observation rapporte chez un patient de 48 ans un indice de fragmentation du DNA élevé à 30% qui s'améliore à 21 puis 16,5% 3 et 6 mois après l'arrêt du finastéride (Tu HY 2011).

Il faut donc conseiller l'arrêt du finastéride en cas d'hypofertilité chez les patients mâles ayant une altération du spermogramme et le spermogramme doit s'associer à une mesure de l'index de fragmentation de l'ADN.

- Chiba K, Yamaguchi K, Li F, Ando M, Fujisawa M. Finasteride-associated male infertility. Fertil steril. 2010 Dec 28 [Epub ahead of print].

5 Quel est l'effet des génériques sur les prescriptions :

L'arrivée de 3 marques de finastéride générique à 1 mg en 2011 a fait chuter les prix autour de 20 à 30 euros par mois, mais malgré plusieurs études ayant démontré la bonne tolérance du traitement, les effets secondaires du finastéride ont généré des craintes souvent développées sur internet. L'absence de promotion du produit auprès des prescripteur est un facteur qui devrait réduire les prescriptions. Les courbes mettent en évidence un maintien des prescriptions autour de 25 000 boîtes par ans en France.

6 Le Finastéride est il un traitement efficace à long terme :

Une étude Italienne ouverte a suivi l'évolution de 118 hommes âgés de 20 à 61 ans traités par finastéride à 1 mg/jour et suivis pendant 10 ans (Rossi 2011). L'efficacité semble persister au moins pendant 10 ans quand les hommes sont de bons répondeurs après un an de traitement et certains patients (21%) se sont améliorés entre la cinquième et la dixième année de traitement.

3177 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 2561 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 (23/3177). 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 traité par finastéride à la dose de 1mg par jour pour une AAGM (Sato 2011).

- Rossi A, Cantisani C, Scarnò M, Trucchia A, Fortuna MC, Calvieri S. Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. *Dermatol Ther.* 2011;24:455-61.

- Sato A, Takeda A. *J Dermatol.* Evaluation of efficacy and safety of finasteride mg in 3177 Japanese men with 1 androgenetic alopecia. 2012;39:27-32.

7 Finastéride et dépression :

Une étude Iranienne ouverte évoque la possibilité de dépression sous finastéride (17). 128 patients (âgés de 25,8 +/- 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 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.

- Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. BMC Clin Pharmacol 2006;6:7.

8 Finastéride et dosage de 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 5mg/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 1mg/jour (Propecia®) une étude a été faite chez 355 hommes de 40 à 60 ans traités soit par finastéride à 1mg/jour pour une AAGM, soit par placebo (D'Amico 2007). 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 1mg/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 (D'Amico 2006, Handel 2006). 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 (Thompson 2006). 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 4ng/ml est celui retenu classiquement comme justifiant une biopsie de prostate.

- 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;8:21-5.

- D'Amico AV, Barry MJ. Prostate cancer prevention and finasteride. J Urol. 2006;176:2010-12.

- Handel LN, Agarwal S, Schiff SF, Kelty PJ, Cohen SI. Can effect of finasteride on prostate-specific antigen be used to decrease repeat prostate biopsy? Urology 2006;68:1220-3.

- Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, Lucia MS, Parnes HL, Coltman CA Jr. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2006;16:1128-33.

9 Le Finastéride est il un traitement efficace des AAGF chez la femme :

37 patientes jeunes ayant une AAGF et âgées de 19 à 50 ans ont été suivies dans une étude ouverte (Iorizzo 2006). A l'inclusion, toutes avaient des cycles normaux, une absence d'hyperandrogénie et un taux de ferritine et de TSHus normaux. Le finastéride a été prescrit à la dose de 2,5 mg/jour associé à la pilule Jasmine.

Le suivi a été rigoureux sur 12 mois avec jugement de l'efficacité sur photographies globales réalisées avec une méthode reproductible identique à celle utilisée pour les études de validation du finastéride à 1mg/jour chez l'homme. Par ailleurs ont également été mesurés une densité capillaire en vidéomicroscopie et l'autoévaluation des patientes. 23 patientes sur 37 (62%) ont été améliorées sur les photographies globales. 29 patientes ont jugé elle-même leur état amélioré et 8 l'ont jugé stable. Les résultats de cette étude semblent positifs, mais d'une part il ne s'agit que d'une étude ouverte et d'autre part la contraception par Jasmine peut avoir par elle-même diminué la séborrhée et amélioré l'alopecie. Il est donc difficile de conclure formellement sur l'intérêt de la finastéride seule dans cette étude. Nous ne pouvons donc pas recommander ce schéma thérapeutique comme traitement standard des AAGF pour l'instant sur cette simple étude.

Certaines études sont contradictoires. Le polymorphisme du gène du récepteur aux androgènes est associé chez l'homme à l'AAGM et à la sensibilité au finastéride : moins il y a de répétition de la séquence CAG sur ce gène plus l'AAGM est probable et plus l'efficacité du finastéride est importante. Le rôle des androgènes est très débattu au cours des AAGF et de plus en plus d'auteurs remplacent le terme d'AAGF par celui moins précis d'alopecie féminine diffuse qui engloberait des mécanismes hormonaux et non hormonaux. Au cours des alopecies féminines diffuses une petite étude pilote conduite chez 13 femmes est en faveur d'une possible efficacité du finastéride si le nombre de répétition CAG est inférieur à 24 (Keene 2011) mais dans une étude Japonaise plus importante (37 cas) le finastéride ne semble pas plus efficace si le nombre de répétition CAG est faible (Yamazaki 2010). Cela ne plaide pas en faveur du rôle des androgènes dans les alopecies féminines diffuses ni en faveur de l'utilisation du finastéride.

Une étude Coréenne avec phototrichogramme et photographies globales standardisées est plus encourageante (Yeon 2011): 86 femmes ont été traitées 12 mois à la dose de 5mg/jour avec une augmentation du compte de cheveux de $90 \pm 22/\text{cm}^2$ à $107 \pm 23/\text{cm}^2$ ($p < 0,001$). 81,4% des femmes étaient améliorées sur photographies. Ces résultats sont encourageants et cette étude est la première comportant un compte de cheveux. Il n'y a cependant pas de groupe contrôle et cette étude ici encore n'est pas suffisante pour recommander sans réserve le finastéride au cours des AAGF ;

- Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. Arch Dermatol 2006;142:298-302.

- Keene S, Goren A. Therapeutic hotline: Genetic variations in the androgen receptor gene and finastéride response in women with androgenetic alopecia mediated by epigenetics. *Dermatol Ther.* 2011;24:296-300.

- Yamazaki M, Sato A, Toyoshima KE, Kojima Y, Okada T, Ishii Y, Kurata S, Yoshizato K, Tsuboi R. Polymorphic CAG repeat numbers in the androgen receptor gene of female pattern hair loss patients. *J Dermatol.* 2010, Nov 2 [Epub ahead of print].

- Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, Huh CH. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 ;25 :211-14.

9 Dutastéride chez la femme : Une enquête anglaise rétrospective s'est intéressée à 28 femmes à qui du dutastéride avait été prescrit hors AMM pour une AAGF. Sur 20 femmes ayant répondu 12 avaient pris le traitement au moins 12 mois avec une repousse ressentie 8 fois sur 12 et une diminution ressentie de la chute 10 fois sur 12 (Atkinson 2010). Ces chiffres sont supérieurs à ce que l'on observe habituellement avec un placebo mais les réponses sont trop subjectives pour conclure sans groupe contrôle. 4 femmes avaient arrêté pour manque d'efficacité, 4 pour effets secondaires et une n'avait pas osé débiter le traitement. Une tension des seins était signalée 5 fois, une baisse de la libido 4 fois, et une prise de poids 2 fois. Cette étude ne permet pas de recommander le dutastéride comme traitement des AAGF et pose le problème d'une éventuelle activation des récepteurs aux œstrogènes.

- Atkinson L, Farrant P, Fenton D. Clinical experience of dutasteride in the treatment of female pattern hair loss. 6th World congress for hair research, 16-19 June 2010, Cairns, Australia