

Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson

Le Havre
michelgerson@gmail.com

Finastéride : des risques acceptables ?

• Mots clés : finastéride ; troubles sexuels ; troubles de l'humeur ; cancer du sein [finasteride; sexual dysfunction; breast cancer; mood disorders]

L'ANSM a publié en février un « rapport sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle » liés à la prise de cet anti-androgène. C'est l'occasion de faire le point sur les effets indésirables de ce médicament.

Le finastéride bénéficie d'une AMM dans les indications suivantes :

– l'« *alopécie androgénétique* » à « *des stades peu évolués* » ; une indication curieusement limitée aux « hommes âgés de 18 à 41 ans ». Le finastéride est disponible sous le nom de Propecia® (et génériques) sous la forme de comprimés dosés à 1 mg et non remboursable par l'Assurance Maladie ;

– le « *traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)* » et la « *réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP* ». Le finastéride est disponible sous le nom de Chibro-Proscar® (et génériques) sous la forme de comprimés dosés à 5 mg et remboursable par l'Assurance Maladie. Ces spécialités ont donc bénéficié (en mars, 2017) d'avis de la Commission de la transparence qui leur a attribué un SMR « *modéré lorsqu'il est prescrit comme traitement de seconde intention dans le cadre de ses indications AMM* » mais « *insuffisant en première intention* ».

Troubles sexuels. Ils constituent, chez l'homme, un effet connu et attendu d'un anti-androgène. Ce sont des troubles de l'érection, de l'éjaculation et une diminution de la libido.

Dans le RCP de Chibro-Proscar®, l'impuissance est qualifiée de fréquente tandis que dans celui de Propecia® les troubles de l'érection et de l'éjaculation sont jugés peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$).

Un risque avéré de dépression et probable de suicide. L'ANSM rappelle que

des « *symptômes et des troubles psychiatriques tels que l'anxiété, changements de l'humeur, notamment humeur dépressive, dépression et moins fréquemment des pensées suicidaires, ont été observés pendant et après l'utilisation du finastéride* ».

– En Europe, le PRAC (Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, ema.europa.eu) avait relevé en 2017 deux cas graves, l'un signalant un comportement suicidaire et l'autre des idées suicidaires, qui ont été rapportés au cours du traitement par finastéride 5 mg. En cumulé, 51 cas d'idées suicidaires avaient été rapportés depuis la commercialisation.

– Au Canada, selon l'« InfoVigilance » de décembre 2015 (www.snate.gc.ca), Santé Canada avait reçu, au 31 janvier 2015, 12 déclarations de pensées ou de comportements suicidaires soupçonnés d'être associées à l'utilisation de finastéride avec un délai d'apparition de quatre jours à plusieurs années. Santé Canada avait reçu une observation à la chronologie suggestive : apparition des symptômes (sensation d'être déprimé, irritabilité et idées suicidaires) une semaine après le début du traitement de l'alopécie et disparition des symptômes trois jours après l'arrêt du finastéride.

Une étude de cohorte, menée chez des hommes de plus de 65 ans traités par finastéride ou dutastéride, avait montré un risque de dépression pendant les 18 premiers mois de traitement (HR = 1,88 ; IC 95 % = 1,34-2,64) et moins élevé par la suite (HR = 1,22 ; IC 95 % = 1,08-1,37). Le risque de pensées et conduites suicidaires était accru les 18 premiers mois (HR = 1,22 ; IC 95 % = 1,08-1,37) mais non le risque de suicide [1].

Comme l'écrit l'éditorialiste qui commente cette étude, les patients ont « *voté avec leurs pieds* » puisque, pour un suivi de six ans, la durée moyenne

de traitement est d'un an [2], et cela malgré de nombreux articles scientifiques vantant les bénéfices de ces médicaments et les recommandations en faveur de leur utilisation.

Le syndrome post-finastéride existe-t-il ?

L'ANSM mentionne que « *les troubles de la fonction sexuelle, dans certains cas, peuvent persister après l'arrêt du traitement* » et notait en mars 2012 que « *seuls deux cas de troubles sexuels persistants après l'arrêt de Propecia® ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance* ».

La question de la persistance des effets indésirables du finastéride a fait l'objet de quelques travaux et de nombreux éditoriaux et mises au point. Une étude de pharmacovigilance à partir des notifications spontanées de la FDA [3] conclut à la possibilité de la persistance de troubles sexuels.

Les articles publiés dans les revues de dermatologie esthétique insistent sur les biais des études publiées [4] et concluent à la nécessité d'études rigoureuses.

Un risque de cancer du sein ?

Dans son avis de mars 2017, la Commission de la transparence avait synthétisé les données disponibles, soit :

– une étude observationnelle de type cas-témoins menée au Royaume-Uni chez des hommes atteints d'HBP traités par inhibiteur de la 5-a réductase (finastéride ou dutastéride) n'avait pas mis en évidence d'association avec le risque de développer un cancer du sein ;

– une étude pharmaco-épidémiologique de type cas-témoins à partir de registres de quatre pays nordiques : les données de la phase 1 (détection d'un signal potentiel) suggéraient qu'une relation existe entre l'utilisation du finastéride et l'incidence de cancer du sein chez l'homme ; la dis-

ponibilité des résultats finaux (évaluation du signal détecté) de cette étude était prévue pour juin 2017.

Les RCP mentionnent que des cas de cancer du sein ont été observés depuis la commercialisation chez les hommes traités par 1 mg de finastéride et également lors des études cliniques pour le dosage à 5 mg et ajoutent : « les médecins doivent informer leurs

patients de la nécessité de signaler immédiatement toute modification de leur tissu mammaire, telle que grosseur, douleur, gynécomastie ou écoulement du mamelon ».

1. Welk B, Mc Arthur E, Ordon M, et al. Association of suicidality and depression with 5- α reductase inhibitors. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 (5) : 683-91.

2. Thielke S. The risk of suicidality and depression from 5- α reductase inhibitors. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 (5) : 691-2.

3. Ali AK, Heran BS, Etminan M. Persistent sexual dysfunction and suicidal ideation in young men treated with low-dose finasteride: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2015 ; 35 : 687-95.

4. Singh MK, Avram M. Persistent sexual dysfunction and depression in finasteride users for male pattern hair loss a serious concern or red herring? *J Clin Aesthet Dermatol* 2014 ; 7 (12) : 51-5.

En pratique

- À la lecture des données de pharmacovigilance et de la littérature, le rapport bénéfice/risque du finastéride ne paraît pas favorable :
 - dans le traitement de l'alopecie, le bénéfice cosmétique est à mettre en balance avec les troubles sexuels, le risque de suicide et les incertitudes concernant le risque de cancer du sein ;
 - dans l'HBP, le bénéfice symptomatique de ce traitement de deuxième intention paraît trop modeste pour justifier cette prise de risque.
- Tant que ces médicaments restent sur le marché, l'information des patients est primordiale : l'ANSM s'engage, 20 ans après la mise sur le marché de Propecia®, à « mettre à la disposition des patients traités ou envisageant un traitement par finastéride un document d'information supplémentaire ».

Febuxostat (Adenuric®) : une mise en garde de la FDA

• Mots clés : febuxostat [febuxostat]

La FDA attire l'attention sur les résultats d'une étude de morbidité cardiovasculaire qui a comparé le febuxostat à l'allopurinol (Zyloric®) [1].

Le febuxostat est indiqué dans le « traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) ».

La FDA a analysé l'essai randomisé CARES qui a inclus 6 190 patients atteints de goutte traités soit par febuxostat soit par allopurinol [2].

Cet essai a montré une mortalité toutes cause et une mortalité cardiovasculaire significativement plus élevées dans le groupe febuxostat ; HR respectifs : 1,22 (1,01-1,47) et 1,34 (1,03-1,73).

Rappelons que, par ailleurs, le febuxostat expose à des réactions graves d'hypersensibilité, notamment syndrome de Stevens-Johnson et chocs anaphylactiques.

1. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). 21/02/2019.

2. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1200-10.

En pratique

- Il paraît prudent de suivre les recommandations de la FDA et de ne prescrire l'Adenuric® qu'en deuxième intention, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance de l'allopurinol, et cela même en l'absence de modification du RCP européen.

Antalgiques opioïdes et risque de chute

• Mots clés : antalgiques opioïdes ; chutes [opioid analgesics ; falls]

Une équipe québécoise s'est intéressée à la consommation d'antalgiques opioïdes chez les patients hospitalisés en traumatologie après une chute [1].

Les auteurs ont inclus dans leur étude tous les patients admis entre 2004 et 2014 pour une blessure dans les 57 centres de traumatologie du Québec (soit 67 929 patients). Le pourcentage de patients qui avaient bénéficié d'une prescription d'un antalgique opioïde dans les deux semaines précédant l'admission était de 4,9 % chez

les patients dont la blessure était due à une chute versus 1,5 % chez les patients dont la blessure était due à un autre mécanisme.

Les auteurs ont calculé qu'après prise en compte des facteurs confondants, le risque de chute était multiplié par 2,4 chez les patients consommateurs de ces antalgiques.

Ces résultats vont dans le même sens que ceux de plusieurs études antérieures.

1. Daoust R, Paquet J, Moore L, et al. Recent opioid use and fall-related injury among older patients with trauma. *CMAJ* 2018 ; 190 : E500-6. doi : 10.1503/cmaj.171286.

En pratique

- Une raison de plus pour modérer la prescription de ces antalgiques.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.