

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

EXPERTISE PORTANT SUR LE FINASTERIDE DANS L'ALOPECIE ANDROGENIQUE

Focus sur les effets psychiatriques (dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides) isolés ou associés à des troubles sexuels

DCI : Finastéride

Référence de l'expertise	NA
Date d'ouverture de l'expertise	13/02/2024
CRPV rapporteur	CRPV Limoges
Noms des experts rapporteurs *	[REDACTED] [REDACTED]
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	NA
CRPV relecteur	NA
Nom de l'expert relecteur *	NA
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	NA
Nom de l'expert coordonnateur *	NA
Nom du ou des laboratoires	Finasteride 1 mg: AMAROX PHARMA GMBH ARROW GENERIQUES ARROX LAB AXUNIO PHARMA GMBH BIOGARAN CRISTERS EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS LABORATOIRES BAILLEUL S.A. ORGANON SANDOZ TEVA SANTÉ VIATRIS SANTE ZENTIVA FRANCE ZYDUS FRANCE Finasteride 5 mg: ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS ALMUS FRANCE AMAROX PHARMA GMBH ARROW GENERIQUES BIOGARAN CRISTERS EG LABO LABORATOIRES EUROGENERICS LABORATOIRES ALTER ORGANON_FRANCE SANDOZ

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
RÉSUMÉ.....	7
I/ INTRODUCTION.....	9
II/ GÉNÉRALITÉS SUR LE FINASTERIDE.....	10
A. DONNEES DE PHARMACODYNAMIE.....	10
B. DONNEES PHARMACOCINETIQUES.....	10
1. <i>Absorption</i>	10
2. <i>Distribution</i>	10
3. <i>Biotransformation</i>	10
4. <i>Elimination</i>	10
C. POPULATION CIBLE, INDICATION(S) ET POSOLOGIE.....	11
D. AVIS DE LA HAS.....	11
E. DUREE DE TRAITEMENT.....	11
F. EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES DANS LES RCP.....	11
G. RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES.....	12
III/ CONTEXTE/OBJECTIFS/PÉRIMÈTRES.....	14
IV/ MÉTHODES.....	16
A. DONNEES ISSUES DES BASES DE PV.....	16
1. <i>Modalités de la requête</i>	16
2. <i>Analyse des cas</i>	16
3. <i>Modalités de calcul des paramètres d'analyse</i>	17
B. DONNEES DU LABORATOIRE.....	17
C. DONNEES DE LA LITTÉRATURE.....	17
D. AUTRES (SI APPLICABLE : EUDRAVIGILANCE, VIGILZE, ETC.).....	17
V/ RÉSULTATS.....	18
A. DONNEES DE VENTE ET DONNEES D'EXPOSITION.....	18
1. <i>Données de vente</i>	18
2. <i>Données d'exposition</i>	18
B. DONNEES EN FRANCE.....	18
1. <i>Diagramme de flux de sélection des cas</i>	18
2. <i>Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/01/1985 au 31/05/2024</i>	19
3. <i>Analyse de la détection automatisée des signaux dans la BNPV</i>	22
4. <i>Effets indésirables psychiatriques d'intérêt</i>	22
C. DONNEES AU NIVEAU MONDIAL.....	38
1. <i>Données générales du dernier PSUR</i>	38
2. <i>Données générales de Vigilyze ou d'Eudravigilance</i>	38
D. DONNEES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES.....	38
E. DONNEES DE LA LITTÉRATURE (EX : MICROMEDEX, MARTINDALE, PUBMED, VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE DU LABORATOIRE).....	38
F. SITUATIONS PARTICULIERES : EXPOSITIONS DURANT LA GROSSESSE, ERREURS MEDICAMENTEUSES, MESUSAGES.....	38
VI/ DISCUSSION DES RÉSULTATS.....	40
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	40
B. DISCUSSIONS DES DONNEES FRANÇAISES ISSUES DE LA BNPV.....	40
C. EFFET LIE A LA PATHOLOGIE SOUS-JACENTE, VULNERABILITE INDIVIDUELLE OU EFFET PROPRE DU MEDICAMENT ?.....	41
D. GRAVITE.....	42
E. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	42
F. FORCES.....	45

G. LIMITES	45
VII/ CONCLUSIONS DU CRPV RAPPORTEUR	47
VIII/ RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
ANNEXES.....	50

Les données relevant du secret médical et du secret industriel devront figurer à la fin du chapitre « annexes » à la toute fin du rapport afin que celui-ci puisse être tronqué pour publication sur le site internet de l'ANSM.

Par exemple, ces annexes pourront comprendre les données de ventes, les taux de notification qui permettent de retrouver les données de ventes, un listing des cas de la BNPV le cas échéant.

ABRÉVIATIONS

AGA	alopécie androgénique
ALLO	allopregnalone
ANSM	agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ARI	alpha-5-reductase inhibitors (inhibiteurs de la 5-alpha reductase)
AVFIN	association des Victimes du Finastéride
BNPV	base nationale de pharmacovigilance
CRPV	centre régional de pharmacovigilance
DHEA	déhydroépiandrostérone
DHP	dihydroprogestérone
DHT	dihydrotestostérone
E	estradiol
EI	effet indésirable
ET	écart-type
FSH	follicle stimulating hormone
GABA-A	acide γ -aminobutyrique de type A
HBP	hypertrophie bénigne de la prostate
HLGT	high level group term
HLT	high level term
IQR	interquartile range
LH	luteinising hormone = lutéinostimuline
LHRH	hormone de libération de la lutéinostimuline
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
PREG	prégnénone
PROG	progestérone
PT	preferred term
RCP	résumé des caractéristiques du produit
ROR	reporting odds ratio
SOC	Système Organe Class
T	testostérone

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des cas notifiés avec finastéride dans l'indication de l'alopecie androgénique (01/01/1985-31/05/2024)	20
Tableau 2 : Répartition des effets indésirables avec finastéride dans l'indication alopecie androgénique (01/01/1985-31/05/2024)	21
Tableau 3 : Répartition des effets indésirables psychiatriques et sexuels avec finastéride dans l'indication alopecie androgénique (01/01/1985-31/05/2024)	22
Tableau 4 : Termes utilisés pour le codage des effets psychiatriques d'intérêt	25
Tableau 5 : Termes utilisés pour le codage des effets sexuels associés aux effets psychiatriques d'intérêt	25
Tableau 6 : Termes utilisés pour le codage des autres effets associés aux effets psychiatriques d'intérêt	26
Tableau 7 : Caractéristiques des cas en fonction de la présence ou non d'un trouble sexuel associé aux troubles psychiatriques d'intérêt	29

RÉSUMÉ

Introduction

En 2023, l'Association des Victimes du Finastéride (AVFIN) avait mené une enquête auprès de ses adhérents ayant eu des effets indésirables (EI) à la suite de la prise de finastéride 1 mg. Une liste de 43 cas d'effets indésirables avait été transmise à l'ANSM (dont 6 n'ont pas pu être identifiés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)). Dans ce contexte, il avait été décidé d'ouvrir une expertise sur les cas de la BNPV afin de caractériser les EI impliquant le finastéride dans l'alopécie androgénique et d'évaluer leur persistance après l'arrêt du finastéride. En septembre 2024, l'ANSM a demandé le déclenchement d'un arbitrage européen selon l'article 31 auprès du PRAC pour finastéride/dutastéride, le dutastéride appartenant à la même classe pharmacologique que le finastéride, en vue de réévaluer le rapport bénéfice-risque de ces médicaments compte-tenu du risque d'idées suicidaires et de suicide. Par conséquent, il a été demandé de recentrer l'objectif de l'expertise sur l'analyse qualitative des troubles psychiatriques à type de dépression, d'idées suicidaires, de tentative de suicide, suicide, isolés ou associés à des troubles sexuels, en lien avec le finastéride.

Méthodes

Une analyse globale des cas d'EI avec finastéride (1 mg et 5 mg) dans l'indication alopécie androgénique, issus de la BNPV jusqu'au 31 mai 2024, a d'abord été conduite. Il a ensuite été extrait les cas d'intérêt à partir des EI codés en HLG « comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation » ou « troubles et perturbations de l'humeur dépressive ». Trois groupes ont ensuite été constitués en fonction de la présence ou non d'un trouble sexuel associé et du type de trouble sexuel : 1) troubles psychiatriques isolés, 2) troubles psychiatriques associés à un trouble sexuel ou trouble de la fertilité, et 3) troubles psychiatriques associés à un trouble du désir sexuel ou de l'orgasme. L'analyse a porté une attention particulière sur la chronologie d'apparition des effets psychiatriques et sexuels. La durée de traitement, le délai de survenue des EI, la durée de l'EI pour les cas résolus et le délai de persistance des EI pour les cas non résolus ont été calculés.

Principaux résultats et discussion

Au total, 308 cas ont été analysés, dont 37 (12 %) provenaient de l'association AVFIN. Il a été comptabilisé 983 effets indésirables se concentrant pour deux tiers d'entre eux sur le SOC Affections psychiatriques (40 %) et Affections des organes de reproduction et du sein (23 %). Les effets sexuels (n=342, 35 %), qu'ils soient fonctionnels (n=225) ou en lien avec un trouble du désir sexuel (n=117) représentaient la majorité des effets indésirables rapportés par les patients utilisant le finastéride pour une alopécie androgénique. Sont rapportés ensuite des effets psychiatriques (n=276, 28 %), dont la majorité sont de type troubles dépressifs ou comportements suicidaires (n=153).

Concernant l'objectif principal de cette expertise, il a été identifié 110 cas de troubles psychiatriques à type de dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides, isolés ou associés à des troubles sexuels. Parmi ces cas psychiatriques, l'âge médian des patients était de 30 ans (min 18 – max 64 ans) ; 67,3 % des cas étaient graves (dont 1 décès par suicide et 4 tentatives de suicide) et 29,1 % des patients indiquaient un impact notable sur leur qualité de vie (retentissement sur leur travail, isolement, retentissement familial, *etc.*). Les EI relatifs aux troubles psychiatriques isolés ou associés à des troubles sexuels étaient déclarés très majoritairement par les patients (88,2 %) et seulement 21,6 % avaient été confirmés médicalement. La durée médiane de traitement par finastéride était de 30,3 mois (IQR : 7,1 -120,5 mois). Lorsque l'effet indésirable était survenu au cours du traitement par finastéride, le délai médian d'apparition était de 9,0 mois (IQR : 2,0 - 30,4 mois), et pour les 10 (9,1 %) patients ayant développé des effets indésirables après l'arrêt du traitement, le délai de survenue après l'arrêt du finastéride variait entre 2 semaines et 1 an. Pour 50,9 % des cas psychiatriques d'intérêt, les EI n'étaient pas résolus au moment de la déclaration. Pour les effets améliorés ou résolus, il était observé une amélioration médiane en 30 jours, allant de quelques jours après l'arrêt à plusieurs années. En cas de non résolution du ou des effet(s) indésirable(s) psychiatriques d'intérêt (dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides), la durée médiane de persistance était de 33,1 mois (IQR : 13,0-95,5 mois). Pour 40 (36,4 %) cas, il était précisé une prise en charge médicale et/ou médicamenteuse. Pour 16 patients (14,5 %), un antécédent psychiatrique personnel ou familial était identifié. Pour 7 cas, il existait une autre explication ou circonstances favorisantes (ex : séparation, difficulté au travail, décompensation psychiatrique, *etc.*). Dans plus d'un tiers des cas (n=41, 37,3 %),

les patients souffraient d'un trouble psychiatrique à type de dépression isolé (sans troubles sexuels associés). Pour 56 cas (50,9 %), le trouble psychiatrique à type dépression était associé à des troubles sexuels ou de la fertilité, dont l'apparition était le plus souvent concomitante (44,6 %). Toutefois, chez 3 patients (5,4 %) les symptômes dépressifs précédaient les troubles sexuels fonctionnels et chez 12 patients (21,4%) les troubles sexuels fonctionnels précédaient les symptômes dépressifs (le reste n'a pas pu être déterminé avec les éléments fournis). Enfin, pour 13 (11,8 %) cas, les patients souffraient de troubles psychiatriques à type dépression associés à des troubles du désir sexuel dont 1 seul cas où le trouble psychiatrique précédait le trouble du désir sexuel. En ce qui concerne l'évolution, les troubles psychiatriques isolés étaient plus fréquemment résolutifs (42,9 %) par rapport aux situations associant troubles psychiatriques d'intérêt et troubles sexuels. En cas de troubles dépressifs précédant les troubles sexuels, les délais entre les deux types d'EI étaient relativement longs avec des évolutions distinctes laissant suggérer deux effets indépendants. Enfin, l'analyse révèle qu'il semble inapproprié d'attribuer uniquement les troubles psychiatriques des patients sous finastéride à l'alopécie, au terrain prédisposant ou à des troubles sexuels. En effet, certains patients ne présentent aucun trouble psychiatrique ni facteur déclenchant pouvant expliquer l'apparition de symptômes dépressifs. De plus, le délai médian d'apparition des troubles psychiatriques isolés de 9 mois (soit une période où l'on pourrait s'attendre à constater une efficacité du traitement et une amélioration de l'estime de soi liée à la gestion de l'alopécie) fait plutôt évoquer un effet lié au médicament qu'à la maladie sous-jacente. Enfin, on note 3 cas de rechallenge positif dans le groupe des patients présentant un trouble psychiatrique suggérant un lien de causalité.

Conclusions

Dans plus d'un tiers de cas, les troubles psychiatriques à type de dépression et suicidalité rapportés sous finastéride restaient isolés. Des troubles sexuels associés sont possibles mais non nécessairement concomitants ou antérieurs à la dépression laissant suggérer des EI distincts. Les troubles psychiatriques rapportés sont en outre particulièrement graves en termes de séquelles et de conséquences avec une forme de suicidalité violente classiquement observée dans la population masculine.

I/ INTRODUCTION

	PRODUIT	PRODUIT
Nom commercial	PROPECIA 1 mg et ses génériques (AMAROX, ARROW GENERIQUES, ARROW LAB, BAILLEUL, BIOGARAN, CRISTERS, EG, NIO, SANDOZ, TEVA, VIATRIS, ZENTIVA, ZYDUS France), FINCREZO 2,275 mg/mL	CHIBRO-PROSCAR 5 mg et ses génériques (ACCORD, ALMUS, ALTER, ARROW LAB, BIOGARAN, CRISTERS, EG, SANDOZ, TEVA, VIATRIS, ZENTIVA, ZYDUS)
DCI	Finastéride	Finastéride
Classe ATC	D11AX10	G04CB01
Excipient(s) à effet notoire	Lactose monohydraté	Lactose monohydraté
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimé	Comprimé
Classe pharmacologique	Inhibiteur de l'alpha-5-reductase (ARI)	Inhibiteur de l'alpha-5-reductase (ARI)
Indication(s)	Stade peu évolués de l'alopecie androgénétique chez les hommes de 18 à 41 ans	Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP
Condition de prescription et de délivrance (France)	Pas de restriction	Pas de restriction
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	Reconnaissance mutuelle pour PROPECIA	Procédure nationale pour CHIBRO-PROSCAR
PSUR : EURD list, ^a (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	LMS : Suède DLP : 31/08/2025 Fréquence : 2 ans	LMS : Suède DLP : 31/08/2025 Fréquence : 2 ans
Titulaire d'AMM / Exploitant	ORGANON France pour PROPECIA	ORGANON France pour CHIBRO-PROSCAR
Date d'obtention de l'AMM	23/12/1998 pour PROPECIA (en Europe)	22/06/1992 pour CHIBRO-PROSCAR (en Europe)
Date de commercialisation en France	Arrêt de commercialisation le 27/04/2023 pour PROPECIA Seulement des génériques actuellement sur le marché	19/10/1992 pour CHIBRO-PROSCAR
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	PROPECIA est autorisé dans 56 pays	CHIBRO-PROSCAR est autorisé dans 62 pays

^a http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

III/ GÉNÉRALITÉS SUR LE FINASTERIDE

A. Données de pharmacodynamie

Le finastéride est un 4-azastéroïde qui inhibe la 5 alpha-réductase humaine, enzyme intracellulaire, qui métabolise la testostérone (T) en dihydrotestostérone (DHT), forme active de la testostérone (1).

Au niveau des follicules pileux du cuir chevelu, le finastéride inhibe la 5 alpha-réductase humaine de type 2 (facteur identifié du développement de la calvitie masculine) avec une sélectivité 100 fois supérieure à son activité sur la 5 alpha-réductase humaine de type 1 (1).

Chez les hommes présentant une alopécie de type masculin, le cuir chevelu des zones alopéciées contient des follicules pileux miniaturisés et des taux élevés de DHT. Le finastéride inhibe un des processus responsables de la miniaturisation des follicules pileux du cuir chevelu, ce qui peut inverser ainsi le processus de calvitie (1).



Source : Dale M. Rang, H. P., & Dale, M. M. 2007. Rang & Dale's pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone

B. Données pharmacocinétiques

1. Absorption

La biodisponibilité orale du finastéride est d'environ 80 % et n'est pas modifiée par une prise alimentaire. Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes environ 2 heures après l'administration, et l'absorption est complète après 6 à 8 heures (1).

2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %. Le volume de distribution est d'environ 76 litres (44 à 96 L). A l'état d'équilibre, après une administration de 1 mg/jour, les concentrations plasmatiques maximales de finastéride sont en moyenne de 9,2 ng/mL et sont atteintes 1 à 2 heures après l'administration. L'aire sous la courbe (0 - 24 h) est de 53 ng × h/mL. Le finastéride a été retrouvé dans le liquide céphalorachidien, mais il ne semble pas s'y concentrer de façon préférentielle. Une toute petite quantité de finastéride a également été retrouvée dans le liquide séminal des sujets traités. Des études conduites chez le singe rhésus ont montré que cette quantité n'est pas considérée comme un risque pour le fœtus de sexe masculin en cours de développement (1).

3. Biotransformation

Le finastéride est métabolisé principalement par l'intermédiaire du système du cytochrome P450 3A4 sans l'affecter. Après administration d'une dose orale de C¹⁴-finastéride chez l'homme, deux métabolites du finastéride ont été identifiés. Ces deux métabolites ne possèdent qu'une faible fraction de l'activité inhibitrice du finastéride sur la 5 alpha-réductase (1).

4. Elimination

Après administration d'une dose orale de C¹⁴-finastéride chez l'homme, approximativement 39 % (32 à 46 %) de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites. Il n'y a pratiquement pas d'excrétion de produit non métabolisé dans les urines et 57 % (51 à 64 %) de la dose totale sont excrétés dans les fèces. La clairance plasmatique est d'environ 165 mL/min (70 à 279 mL/min). Le pourcentage d'élimination du finastéride diminue quelque peu avec l'âge. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique terminale est d'environ 5 à 6

heures (3 à 14 heures) ; chez les hommes âgés de plus de 70 ans, elle est de 8 heures (6 à 15 heures). Ces données n'ont pas de conséquence clinique et, de ce fait, une réduction de la posologie ne se justifie pas chez les personnes âgées (1).

C. Population cible, indication(s) et posologie

Le finastéride est disponible à deux dosages : 1 et 5 mg.

- A la **posologie de 1 mg/j**, son indication est la suivante : « stades peu évolués de l'alopecie androgénétique chez l'homme. Finastéride stabilise le processus de l'alopecie androgénétique chez les hommes âgés de 18 à 41 ans. L'efficacité sur le recul des golfes bitemporaux et sur un stade avancé de la chute des cheveux n'a pas été établie » (1).
- A la **posologie de 5 mg/j**, son indication est la suivante : « traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) » et « réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP ». Il n'a pas d'indication à ce dosage dans l'alopecie androgénique masculine. **Ce dosage a été considéré dans l'expertise seulement s'il a été utilisé pour les problèmes de pilosité (mésusage)** (2).

D. Avis de la HAS

- PROPECIA 1 mg : pas de SMR et d'ASMR disponibles pour ce médicament dans l'alopecie androgénique
- CHIBRO-PROSCAR 5 mg : non applicable car pas d'indication dans l'alopecie androgénique

E. Durée de traitement

Dans l'indication alopecie, l'efficacité et la durée du traitement doivent être régulièrement évaluées par le médecin. Trois à six mois de traitement en une prise par jour sont généralement nécessaires avant de pouvoir constater une stabilisation manifeste de la chute des cheveux. Une utilisation continue est recommandée pour maintenir le bénéfice thérapeutique. Si le traitement est arrêté, les effets bénéfiques commencent à régresser au 6^{ème} mois et disparaissent après 9 à 12 mois.

F. Effets indésirables rapportés dans les RCP

Extrait du RCP du PROPECIA 1 mg ou génériques de la rubrique « 4.8. Effets indésirables » (1)

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous.

La fréquence de ces effets est définie ainsi :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

La fréquence des effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ne peut être déterminée dans la mesure où elle découle de cas de pharmacovigilance spontanés.

Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée</i> : réactions d'hypersensibilité telles que rash, prurit, urticaire et angioœdème (incluant gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage)
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent*</i> : baisse de la libido Peu fréquent : dépression[◊] Fréquence indéterminée : anxiété, idées suicidaires^b
Affections cardiaques	<i>Fréquence indéterminée</i> : palpitations
Affections hépatobiliaires	<i>Fréquence indéterminée</i> : augmentation des enzymes hépatiques
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Peu fréquent*</i> : troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation (y compris diminution du volume de l'éjaculat) <i>Fréquence indéterminée</i> : tension mammaire et augmentation du volume des seins, douleurs testiculaires, hématospermie, infertilité (voir rubrique 4.4)

* Incidences présentées en différence par rapport au placebo au cours des études cliniques au mois 12.

◊ Cet effet indésirable a été identifié lors du suivi de pharmacovigilance après commercialisation mais l'incidence dans les études cliniques randomisées et contrôlées de phase III (protocoles 087, 089 et 092) n'était pas différente entre le finastéride et le placebo.

De plus, depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés : persistance des troubles de la fonction sexuelle (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation) après l'arrêt du traitement par finastéride; cancer du sein chez l'homme (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les effets indésirables sexuels ont été plus fréquents chez les hommes traités par le finastéride que chez les hommes recevant le placebo, avec des fréquences respectives de 3,8 % vs 2,1 % pendant les 12 premiers mois. L'incidence de ces effets a diminué à 0,6 % chez les hommes traités par le finastéride au cours des quatre années suivantes.

Environ 1 % des hommes (dans chaque groupe) ont arrêté le traitement au cours des 12 premiers mois en raison d'effets indésirables sexuels liés au traitement. Cette incidence a diminué par la suite.

Extrait du RCP du PROPECIA 1 mg ou génériques de la rubrique « 4.4. Mise en garde et précaution d'emploi » (1)

Changements de l'humeur et dépression

Des **changements de l'humeur**, y compris une **humeur dépressive**, une **dépression** et, moins fréquemment, des **idées suicidaires** ont été rapportés chez des patients traités par finastéride 1 mg. Les patients doivent être **surveillés** pour les symptômes psychiatriques et, si ceux-ci apparaissent, le traitement par finastéride devra être **interrompu** et il devra être conseillé aux patients de solliciter un avis médical.

G. Recommandations des sociétés savantes

En 2017, l'European Dermatology Forum a édité des recommandations cliniques sur le traitement de l'alopecie androgénique de l'homme et la femme, basé sur une revue systématique de la littérature. (3) L'intégralité des recommandations est disponible à cette adresse : https://turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/S3_guideline_androgenetic_alopecia_update_final-version.pdf

^b à la date du 6 décembre 2024, tous les RCP des génériques de PROPECIA ne mentionnent pas cet EI (ex : FINASTERIDE SANDOZ) car rajouté en 2024 à la suite d'une variation.

La maladie peut apparaître à tout âge après la puberté et sa fréquence augmente avec l'âge. On estime que 30 % des hommes caucasiens souffriront d'alopecie androgénique avant l'âge de 30 ans. À l'âge de 70 ans ou plus, 80 % des hommes caucasiens et jusqu'à 40 % des femmes présentent des signes d'alopecie androgénique (3).

Dans ces recommandations, un paragraphe sur les effets indésirables psychiatriques avec le finastéride et la synthèse des recommandations sont rapportés ainsi :

“Depression”

Depression as an adverse effect of finasteride has also received much media attention though the evidence is limited. Altomare et al reported 19 cases (14 men, 5 women) of depression that appeared temporally related to finasteride 1mg daily for treatment of AGA (androgenetic alopecia) (126). Symptoms resolved promptly when the drug was discontinued. In a prospective study in 128 men prescribed finasteride 1mg for AGA there was a significant increase in Beck's Depression Inventory (BDI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) scores after 2 months of treatment (127). It has been proposed that an adverse effect of 5 α -reductase inhibitors on mood is caused by inhibition of GABAergic neuroactive steroids (e.g. allopregnanolone, 3 α -androstenediol), which are derived from 5 α -reduced steroid metabolites. A study in 12 men found a significant and progressive reduction of plasma neuroactive steroids during one year of treatment with finasteride 1mg daily (128). Low levels of neuroactive steroids have been associated with depression (in the absence of finasteride therapy), post-natal depression and post-traumatic stress disorder (129), providing some support for this idea. The frequency of depression and alteration of mood in men taking finasteride is unknown. It was not reported in the pivotal clinical trials and is probably uncommon. However, it is possible that finasteride does have a negative impact on those who have a constitutive predisposition to psychological disorders.

References:

126. Altomare G, Capella GL. Depression circumstantially related to the administration of finasteride for androgenetic alopecia. J Dermatol. 2002;29(10):665-9.

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

128. Dušková M, Hill M, Stárka L. The influence of low dose finasteride, a type II 5 α -reductase inhibitor, on circulating neuroactive steroids. Horm Mol Biol Clin Investig. 2010;1(2):95-102.

129. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. Prog Neurobiol. 2014;113:79-87.

Therapeutic recommendation – Male Finasteride

Oral Finasteride 1 mg a day is recommended to improve or to prevent progression of AGA in male patients above 18 years with mild to moderate AGA (Hamilton-Norwood IIv-V).

The response to treatment should be assessed at 6 months, although in some men it may not become evident before 12 months. If successful, treatment needs to be continued to maintain efficacy.”

III/ CONTEXTE/OBJECTIFS/PÉRIMÈTRES

En 2023, l'Association des Victimes du Finastéride (AVFIN) menait une enquête auprès de ses adhérents ayant eu des effets indésirables (EI) à la suite de la prise de finastéride 1 mg. Une liste de 43 cas d'effets indésirables a été alors transmise à l'ANSM (dont 6 n'ont pas pu être identifiés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)). Les résultats de l'enquête de l'AVFIN faisaient apparaître un certain nombre de symptômes à ce jour non décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), pouvant persister dans le temps et impacter la vie des patients. Certains pourraient aussi s'apparenter à un « syndrome post-finastéride » ; ce syndrome décrit dans la littérature internationale comme une constellation de troubles persistants, notamment de types sexuels et psychologiques, reste encore peu caractérisé (durée dans le temps, difficulté de prise en charge, impact sur la qualité de vie des patients). Dans ce contexte, il avait été décidé d'ouvrir une expertise sur les cas de la BNPV en vue de décrire les EI impliquant le finastéride dans l'alopecie androgénique.

Depuis plusieurs années, l'ANSM a déjà mené de nombreuses actions autour du finastéride.

- Mars 2012 : point d'information sur les effets indésirables sexuels en particulier (<https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-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>)
- 26 octobre 2017 : point d'information sur les risques de dépression/idées suicidaires et mention dans les RCP et notices ; rappel sur les troubles sexuels pouvant persister après l'arrêt du traitement (<https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Finasteride-surveiller-le-risque-de-depression-et-d-idees-suicidaires-Point-d-information>)
- 1^{er} février 2019 : rappel sur les risques de troubles psychiatriques et de la fonction sexuelle (<https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-rappel-sur-les-risques-de-troubles-psychiatriques-et-de-la-fonction-sexuelle>)
- Décembre 2019 : point d'information accompagnant la diffusion d'une fiche d'information à destination des patients avec un rappel sur les troubles psychiatriques et sexuels (<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-renforce-linformation-sur-le-finasteride-1-mg-utilise-contre-la-chute-de-cheveux>)
- 6 juillet 2022 : Ouverture d'un dossier thématique « Finastéride 1 mg et chute de cheveux » sur le site de l'ANSM ; mise en ligne d'une vidéo d'aide à la déclaration des effets indésirables avec le finastéride, élaboré par le CRPV de Limoges ; communication ANSM sur ces actions (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/finasteride-1-mg-et-chute-de-cheveux>)
- 30 novembre 2022 : modification des AMM après apposition sur les boîtes d'un encadré rouge avec message d'alerte et QR code à compter du 28 avril 2023 pour renforcer l'information sur les effets indésirables ; modification de la fiche d'information aux patients avec nouvelles mentions et QR code vers le dossier thématique en ligne de l'ANSM ; communication ANSM sur ces actions (<https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-1-mg-propecia-et-generiques-ajout-de-mentions-dalerte-sur-les-boites-pour-renforcer-linformation-sur-les-effets-indesirables>)



ATTENTION : ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels. Pour en savoir plus sur ces effets et leur déclaration, consultez la notice et flashez ce QR code



- Janvier 2023 : information directe par emailing de l'ANSM à de nombreux médecins et pharmaciens ; communication auprès des ordres et sociétés savantes (médecine générale, Dermatologie, Urologie, Endocrinologie, psychiatrie, pharmacie) et information mise en ligne rappelant les effets à indésirables à (re)connaître, en particulier que le finastéride peut jouer un rôle dans le déclenchement de troubles psychiatriques et/ou sexuels et la nécessité d'y être attentif (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/20/20230120-finasteride-information-janvier-2023-2.pdf>).
- En septembre 2024, l'ANSM a demandé au PRAC (comité de pharmacovigilance de l'EMA) de déclencher un arbitrage européen selon l'article 31 pour finastéride/dutastéride, en vue de réévaluer le rapport bénéfice-risque de ces médicaments au vu des risques d'idées suicidaires voire de suicide (<https://ansm.sante.fr/actualites/reevaluation-europeenne-de-la-balance-benefice-risque-des-medicaments-contenant-du-finasteride-ou-du-dutasteride>). Par conséquent, il a été demandé au CRPV rapporteur de recentrer l'objectif de l'expertise de pharmacovigilance sur l'analyse qualitative des troubles psychiatriques de type idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides, dépression, isolées ou associés à des troubles sexuels.

De plus, en Avril 2023, Organon a annoncé l'arrêt de commercialisation de PROPECIA 1 mg (princeps) 84 comprimés depuis le 31 janvier 2023 et PROPECIA 1 mg 28 comprimés depuis 27 avril 2023, seuls les génériques restent sur le marché.

L'objectif principal est l'analyse descriptive qualitative des cas codés avec troubles psychiatriques spécifiques de type dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides, (correspondant aux: HLGTT « comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation » ou HLGTT « troubles et perturbations de l'humeur dépressive »), isolés ou associés à des troubles sexuels, pouvant être persistants après l'arrêt du traitement par finastéride, rapportés dans la BNPV (incluant les cas rapportés à l'AVFIN).

IV/ MÉTHODES

A. Données issues des bases de PV

1. Modalités de la requête

Une requête dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été effectuée par le pôle gestion du signal de l'ANSM en relation avec les critères suivants :

- Source des cas : Cas CRPV/CEIP ;
- Type des cas : Sans restriction ;
- Date : Date de saisie de la V0 jusqu'au 31/05/2024 ;
- Médicament (Substance) :
 - o FINASTERIDE 1 mg
 - o FINASTERIDE 5 mg
- Hors indications codées en :
 - o HLTs :
 - Signes, symptômes et troubles prostatiques NCA
 - Tumeurs et hypertrophies prostatiques
 - o HLGT :
 - Signes et symptômes des voies urinaires
- Imputabilité OMS : Suspect ou Interaction ;
- Gravité : Sans restriction ;
- Population : Sans restriction ;
- Effet(s) : Sans restriction

Les données ont été transmises au CRPV sous la forme d'un tableur Excel, incluant les résumés des observations.

2. Analyse des cas

Ce premier fichier Excel contenait 477 cas et a fait l'objet d'une vérification des données. Un total de 169 cas a été exclu en l'absence de dosage et d'indication ou en présence d'un dosage à 5 mg sans indication ne permettant pas de vérifier l'usage dans l'alopecie androgénique. Le fichier de base pour l'analyse contenait donc 308 cas, dont 37 cas issus de l'association AVFIN.

Une analyse descriptive globale de ces premières données a été réalisée en termes de répartition des EI en fonction du SOC et du HLT.

Dans un deuxième temps, au vu de l'objectif principal centré sur les troubles psychiatriques spécifiques à type de dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides, isolés ou associés à des troubles sexuels, ont été extraits des 308 cas, uniquement les cas correspondant aux HLGT « comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation » et « troubles et perturbations de l'humeur dépressive ».

Trois groupes ont ensuite été constitués en fonction de la présence ou non d'un trouble sexuel associé et du type de trouble sexuel.

1. Trouble psychiatrique isolé inclus dans un des 2 HLGT cités plus haut
2. Trouble psychiatrique associé à un trouble sexuel ou trouble de la fertilité, tels que trouble de l'érection, trouble de l'éjaculation, hypoesthésie génitale, douleur du pénis, altération de la couleur du sperme, infertilité masculine, etc. classés dans les SOC « Affections des organes de reproduction et du sein » ou

« Investigations ».

3. Trouble psychiatrique associé à un trouble du désir sexuel ou troubles et perturbation de l'orgasme, tels que diminution de la libido, perte de libido, anorgasmie ou orgasme anormal, classés dans le SOC « Affections psychiatriques »

3. Modalités de calcul des paramètres d'analyse

Les délais et durées seront présentés en mois ; les paramètres de dispersion seront la moyenne (écart-type) et la médiane (intervalle interquartile). Le nombre de données manquantes sera précisé.

Pour la description globale, les calculs n'ont été faits qu'à partir des données codées ; tandis que pour le focus sur les troubles psychiatriques, les calculs ont été réalisés à partir des données codées et du narratif.

Durée de traitement	= date d'arrêt du traitement codée ou mentionnée dans le narratif - date de début de traitement
Délai de survenue de l'effet indésirable Si EI survenu <u>en cours</u> de traitement Si EI survenu <u>après l'arrêt</u> de traitement	= date de l'EI codée ou mentionnée dans le narratif - date de début du traitement = date du premier effet indésirable psychiatrique ou sexuel codée ou mentionnée dans le narratif - date d'arrêt du traitement codée ou mentionnée dans le narratif.
Durée de l'effet indésirable Pour les <u>cas résolus</u> Pour les cas <u>non résolus</u> (càd non résolu ou partiellement résolu)	= date de fin de l'EI codée ou mentionnée dans le narratif - date de début de l'EI codée ou mentionnée dans le narratif = date de validation dans la BNPV (considérée comme la date des dernières nouvelles) - date de début de l'EI codée ou mentionnée dans le narratif
Durée de persistance des effets indésirables (pour les cas non résolus)	= date de validation dans la BNPV (considérée comme la date des dernières nouvelles) - date d'arrêt du traitement codée ou mentionnée dans le narratif

B. Données du laboratoire

Non applicable

C. Données de la littérature

Non demandé au CRPV dans le cadre de l'expertise

D. Autres (si applicable : Eudravigilance, Vigilze, etc.)

Non demandé au CRPV dans le cadre de l'expertise

VI/ RÉSULTATS

A. Données de vente et données d'exposition

1. Données de vente

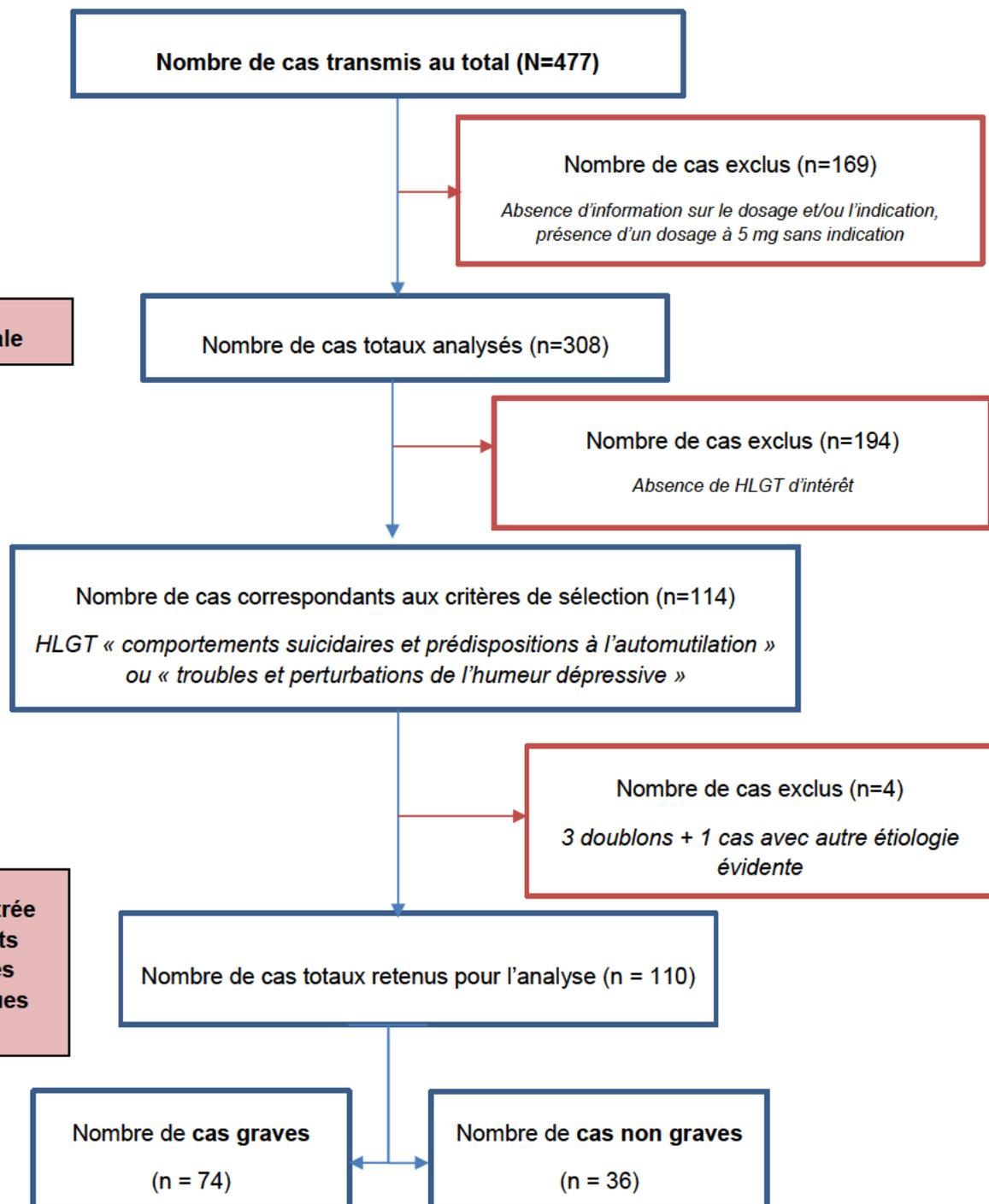
Non disponibles sur la période totale de l'expertise

2. Données d'exposition

Non disponibles sur la période totale de l'expertise

B. Données en France

1. Diagramme de flux de sélection des cas



2. Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/01/1985 au 31/05/2024

Après nettoyage de l'extraction faite par l'ANSM, 308 cas notifiés ont été analysés, dont 37 (12 %) provenaient de l'association AVFIN (Tableau 1).

Globalement, les notifications d'effets indésirables avec le finastéride dans l'indication de l'alopecie androgénique étaient signalées majoritairement par les patients (62,5 %) et dans moins de la moitié des cas étaient confirmés médicalement (42,5 %). Les cas étaient graves dans la moitié des cas (51,6 %), avec un seul cas de décès (décrit plus loin dans le paragraphe sur les cas de suicide). L'âge médian des patients étaient de 31 ans. Les effets étaient dans la moitié des cas inattendus (48,2 %), c'est-à-dire non recensés dans le RCP au dosage utilisé. Dans 20 cas, le finastéride a été utilisé à une dose supérieure à 1 mg par jour. Pour 20 cas, il y a eu une utilisation du finastéride 5 mg, avec des comprimés pelliculé non sécables qui étaient coupés par les patients en quart (1,25 mg/j, 7 cas) ou en demi (2,5 mg/j, 1 cas), ou bien pris à pleine dose (5 mg/j, 12 cas). La raison de ce mésusage était dans certains cas pour un accès remboursé au finastéride, car la forme 1 mg ne l'est pas alors que la forme 5 mg indiquée dans l'hypertrophie de la prostate l'est.

Tableau 1 : Caractéristiques des cas notifiés avec finastéride dans l'indication de l'alopecie androgénique (01/01/1985-31/05/2024)

	CRPV
Nombre de cas totaux reçus * (n)	477
Nombre de cas exclus de l'analyse * (n (%))	169 (35,4%)
Nombre de doublons *	NA
Nombre de cas analysés * (n)	308
Nombre de cas AVFIN (n)	37 (12,0%)
Catégorisation médicale des cas analysés	
~ cas médicalement confirmé (n)	131 (42,5%)
~ cas non médicalement confirmé (n)	148 (48,0%)
Inconnu (n)	29 (9,5%)
Nombre de cas graves * (n (%))	159 (51,6%)
~Nombre de cas de décès * (n)	1
~Nombre de cas pronostic vital engagé * (n)	5
~Nombre de cas d'hospitalisation * (n)	31
~Nombre de cas incapacité * (n)	25
~Nombre de cas médicalement significatif * (n)	104
Type de cas *	
~Effet indésirable (n (%))	303 (98,4%)
~Erreur médicamenteuse (n (%))	0
~Grossesse (n (%))	1
~Autres (n (%))	4
Type de notificateur*	
~Consommateur/autre non professionnel de santé (n (%))	202 (65,6%)
~Médecin spécialiste/généraliste (n (%))	94
~Pharmacien (n (%))	9
~Autres ou inconnus (n (%))	3
Nombre d'EI * (n)	983
Nombre d'EI graves * (n (%))	502 (51,0%)
Nombre d'EI inattendus * (n (%))	474 (48,2%)
Nombre d'EI graves inattendus * (n (%))	232 (23,6%)
Type de produits*	
Finastéride 1 mg (n)	221
Finastéride 5 mg (n)	20
Finastéride dosage inconnu (n)	70
Dose journalière utilisée (n)	
0,5 à 1 mg	268
1,25 mg	9
2.5 mg	1
5 mg	11
Inconnue	23
Patient	
Age moyen ± écart type (années)	33,4±10,8 (n inconnu=11)
Age median (IQR) (n inconnu)	31,0 (26-38) (n inconnu=11)
Sexe (n)	
Masculin	302
Féminin	5
Inconnu	1

*obligatoire

Au total parmi les 308 cas, il a été comptabilisé 983 effets indésirables se concentrant pour deux tiers d'entre eux sur les SOC Affections psychiatriques (40 %) et Affections des organes de reproduction et du sein (23 %). Ces effets indésirables sont graves dans environ la moitié des cas (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des effets indésirables avec finastéride dans l'indication alopécie androgénique (01/01/1985-31/05/2024)

SOC	non graves (n, %)	graves (n, %)	Total (n, %)
Affections psychiatriques	171, 44%	222, 56%	393, 40%
Affections des organes de reproduction et du sein	121, 54%	104, 46%	225, 23%
Affections du système nerveux	44, 51%	43, 49%	87, 9%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	31, 48%	33, 52%	64, 7%
Investigations	24, 69%	11, 31%	35, 4%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	15, 50%	15, 50%	30, 3%
Affections gastro-intestinales	16, 64%	9, 36%	25, 3%
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	13, 57%	10, 43%	23, 2%
Affections du rein et des voies urinaires	8, 50%	8, 50%	16, 2%
Affections cardiaques	4, 33%	8, 67%	12, 1%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5, 45%	6, 55%	11, 1%
Affections hépatobiliaires	3, 30%	7, 70%	10, 1%
Affections de l'oreille et du labyrinthe	7, 78%	2, 22%	9, 1%
Affections vasculaires	2, 25%	6, 75%	8, 1%
Affections oculaires	5, 83%	1, 17%	6, 1%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0, 0%	6, 100%	6, 1%
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et	2, 33%	4, 67%	6, 1%
Affections hématologiques et du système lymphatique	2, 50%	2, 50%	4, 0%
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2, 67%	1, 33%	3, 0%
Actes médicaux et chirurgicaux	2, 100%	0, 0%	2, 0%
Affections congénitales, familiales et génétiques	1, 50%	1, 50%	2, 0%
Affections endocriniennes	0, 0%	2, 100%	2, 0%
Infections et infestations	2, 100%	0, 0%	2, 0%
Affections du système immunitaire	0, 0%	1, 100%	1, 0%
Problèmes de produit	1, 100%	0, 0%	1, 0%

Pour les 2 SOC les plus fréquents, le tableau 3 présente les effets indésirables les plus fréquents (limité au nombre cas total par HLT >10).

Les effets sexuels (en rouge) (n=342, 35%), qu'ils soient fonctionnels (n=225, 23%) ou en lien avec un trouble du désir sexuel (n=117, 12%) représentent la majorité des effets indésirables rapportés par les patients utilisant le finastéride pour une alopécie androgénique. Sont rapportés ensuite des effets psychiatriques, excluant les 117 troubles du désir sexuel (soit n=276, 28%), dont la majorité sont de type troubles dépressifs ou comportements suicidaires (n=153, 16%) (en vert dans le tableau).

Tableau 3 : Répartition des effets indésirables psychiatriques et sexuels avec finastéride dans l'indication alopécie androgénique (01/01/1985-31/05/2024)

SOC/HLT (avec nombre total>10)	non grave (n, %)	grave (n, %)	Total (n, %)
Affections psychiatriques	171, 44%	222, 56%	393, 34%
<i>Troubles du désir sexuel</i>	63, 54%	54, 46%	117, 30%
<i>Troubles dépressifs</i>	33, 35%	62, 65%	95, 24%
<i>Symptômes de l'anxiété</i>	18, 46%	21, 54%	39, 10%
<i>Comportement suicidaire et prédisposition à l'automutilation</i>	6, 16%	32, 84%	38, 10%
<i>Perturbations de l'endormissement et du maintien du sommeil</i>	15, 65%	8, 35%	23, 6%
<i>Altérations de l'humeur avec symptômes dépressifs</i>	11, 55%	9, 45%	20, 5%
<i>Troubles de l'humeur NCA</i>	9, 69%	4, 31%	13, 3%
Affections des organes de reproduction et du sein	121, 54%	104, 46%	225, 19%
<i>Lésions et troubles de l'érection et de l'éjaculation</i>	62, 51%	59, 49%	121, 54%
<i>Affections testiculaires et épидидymaires NCA</i>	15, 56%	12, 44%	27, 12%
<i>Troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité NCA</i>	10, 43%	13, 57%	23, 10%
<i>Mastopathies NCA</i>	13, 76%	4, 24%	17, 8%
<i>Anomalies du sperme et de la spermatogenèse</i>	7, 58%	5, 42%	12, 5%

NCA : non classé ailleurs

3. Analyse de la détection automatisée des signaux dans la BNPV

Non demandé au CRPV dans le cadre de cette expertise

4. Effets indésirables psychiatriques d'intérêt

a) Description générale des cas psychiatriques

Comme présenté dans le diagramme de flux ci-dessus, il a été extrait 114 cas psychiatriques à type de dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides, isolés ou associés à des troubles sexuels. Sur ces 114 cas, 4 cas supplémentaires ont été exclus après lecture approfondie des cas : 3 doublons (déclarations d'un patient d'un côté et d'un professionnel de santé de l'autre, déclaration d'un suivi dans un autre CRPV, double déclaration par le patient) et 1 pour une autre cause évidente (consommation importante de cannabis).

L'analyse descriptive des cas psychiatriques à type de dépression, idées suicidaires, tentatives de suicide, suicides, isolés ou associés à des troubles sexuels a donc porté sur **110 cas**.

- **Répartition par sexe** : 109 (99 %) hommes et 1 (1 %) patient transgenre [REDACTED].
- **Âge** : l'âge moyen était de 31,7 ans (écart-type : 9,7 ans), l'âge médian était de 30 ans (IQR : 25-37 ans)
- **Gravité des cas** : 74 (67,3 %) cas étaient codés graves et 36 (32,7 %) cas non graves.
- **Critères de gravité** ^c: parmi les 74 cas codés graves les critères de gravité se distribuent de la façon suivante :
 - o Autre critère de gravité : 54 cas
 - o Incapacité/invalidité : 12 cas
 - o Hospitalisation : 10 cas
 - o Mise en jeu du pronostic vital : 1 cas
 - o Décès : 1 cas
- **Origine des déclarations** : les signalements provenaient très largement du portail du Ministère (88 cas, 80,0 %). D'autres canaux incluaient les courriers (5 cas), les e-mails (4 cas), les appels téléphoniques (9 cas), les visites en personne (1 cas), le site internet (2 cas) et le fax (1 cas). Parmi ces 110 cas, 24 (21,8 %) ont été notifiés après la mise à disposition du guide de déclaration le 6 juillet 2022.
- **Type de déclaration** : 102 (92,7 %) notifications spontanées et 8 (7,3 %) liées à une demande de renseignement auprès d'un centre de pharmacovigilance.
- **Profils des déclarants** : 97 (88,2 %) déclarations provenaient de consommateurs ou non-professionnels de santé, dont 19 (19,5 %) provenaient de l'association AVFIN ; 13 (11,8 %) déclarations provenaient de professionnels de santé (9 de médecins et 4 de pharmaciens). Parmi les 97 déclarations de consommateurs ou non professionnels de santé, seules 21 (21,6 %) étaient confirmées médicalement.
- **Informativité** : elle a été jugée globalement moyenne voire médiocre pour les aspects cliniques tels que les examens complémentaires, les antécédents médicaux ou la prise en charge.
- **Exposition au finastéride** : la durée moyenne du traitement par finastéride est de 71,2 mois (écart-type : 88,1 mois) et la durée médiane de traitement est de 30,3 mois (IQR : 7,1 -120,5 mois). Les données sont manquantes dans 14 cas.
- **Délai de survenue** :
 - o Lorsque l'effet indésirable est survenu au cours du traitement par finastéride, le délai moyen de survenue du premier effet psychiatrique ou sexuel est de 32,3 mois (écart-type : 49,1 mois) après le début de l'exposition, avec une médiane à 9,0 mois (IQR : 2,0 - 30,4 mois). Les données sont manquantes dans 39 cas.
 - o Pour les 10 patients ayant développé des effets indésirables après l'arrêt du traitement (soit 9,1%), le délai de survenue après l'arrêt du finastéride varie entre 2 semaines et 1 an.
- **Evolution des cas**
 - o Dans 56 cas (50,9 %), l'effet indésirable n'est pas résolu au moment de la déclaration de l'effet indésirable. Dans 24 cas (21,8 %), il est noté une amélioration voire une guérison. Enfin dans 20 cas, l'évolution n'est pas connue. Enfin, dans 10 cas l'effet est apparu après l'arrêt du finastéride, ce qui ne permet pas de juger de l'évolution après l'arrêt du médicament.
 - o Pour les effets améliorés ou résolutifs, il a pu être calculé un délai d'amélioration après arrêt du finastéride pour 23 d'entre eux (pour 1 cas il est mentionné une amélioration malgré la poursuite du traitement). Faute de date de fin d'effet codée dans la plupart des cas, il a été nécessaire d'utiliser les narratifs pour déterminer une durée médiane des effets indésirables. Ainsi, après lecture des narratifs et en considérant pour l'analyse un rétablissement si le narratif précisait une guérison en cours ou complète (y compris avec traitement correcteur comme un antidépresseur par exemple), il été mis en évidence une amélioration médiane en 30 jours avec des délais

^cTotal supérieur au nombre de cas graves car 3 cas ont 2 critères de gravité et un cas a 3 critères de gravité

d'amélioration allant de quelques jours après l'arrêt à une amélioration sur plusieurs années (jusqu'à 8 ans dans un cas).

- En cas de non résolution du ou des effet(s) indésirable(s), la durée moyenne de persistance était de 58,2 mois (écart-type : 59,4 mois) et la durée médiane de persistance était de 33,1 mois (IQR : 13,0-95,5 mois).
- **Impact sur la qualité de vie** : 32 patients (29,1 %) ont spécifié que les troubles psychiatriques et/ou sexuels avaient eu un impact notable sur leur qualité de vie (retentissement sur leur travail, isolement, retentissement familial, etc.)
- Une **prise en charge médicale et/ou médicamenteuse** (consultation d'un spécialiste, hospitalisation, traitement médicamenteux, etc.) est rapportée chez 40 (36,4 %) patients. Les modalités de la prise en charge sont détaillées ci-dessous :
 - Consultation psychiatre ou hospitalisation en psychiatrie : 22 patients
 - Consultation d'un endocrinologue, urologue ou andrologue : 2 patients
 - Traitement médicamenteux psychiatrique (antidépresseurs, benzodiazépines, thymorégulateurs) : 20 patients
 - Traitement médicamenteux endocrinien ou sexuel (inhibiteur de PD5, HCG, testostérone, etc.) : 6 patients
 - Consultation (spécialité non précisée) ou passage aux urgences : 6 patients
 - Automédication par vitamines/oligoéléments et stéroïdes anabolisants : 1 patient

NB : Le total est supérieur à 40 puisqu'un même patient a pu bénéficier d'une prise en charge multiple.

- **Antécédents médicaux notables** :
 - Pour 94 (85,5 %) patients, il n'est pas renseigné d'antécédents psychiatriques.
 - Pour 16 (14,5 %) patients, un antécédent psychiatrique personnel ou familial est codé ou mentionné dans le narratif se répartissant en :
 - Dépression : 7 (43,8 %) patients, parfois associé à un burn-out. Dans un cas, la dépression existait depuis l'enfance.
 - Anxiété : 3 (18,8 %) patients, dont un cas dans un contexte familial de schizophrénie.
 - Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) : 2 (12 %) patients, parfois associés à d'autres troubles (trouble alimentaire ou syndrome dépressif depuis l'enfance).
 - Autres troubles spécifiques :
 - Autisme : 1 patient
 - Psychose : 1 patient
 - Tentative de suicide à l'adolescence : 1 patient
 - Traitements : utilisation de benzodiazépines (BZD) chez 1 patient
 - Chez 2 patients, on note un antécédent familial de trouble psychiatrique : bipolarité (■■■■) ou schizophrénie dans la famille.
- **Autres explication/circonstances favorisantes**

Dans 5 cas, il est mentionné dans le narratif une circonstance favorisante telle que :

- Difficultés au travail/changement de travail : 2 cas
- Séparation conjugale/rupture amoureuse : 2 cas
- Contexte de rentrée de classes ■■■■■■ associé à un déménagement : 1 cas

Dans 2 cas, une autre explication est évoquée dans le narratif :

- Psychose dans le cas d'un patient (confirmé par appel à son psychiatre)
- Décompensation d'une bipolarité chez un patient ayant un antécédent familial de bipolarité et pour lequel il est mentionné une prescription d'un thymorégulateur (DEPAKOTE)

b) Description par effets indésirables (termes PT de la classification MedDRA)

Dans le tableau 4 sont listés les effets indésirables (PT) rapportés, appartenant aux 2 HLGТ de sélection des cas : « troubles et perturbations de l'humeur dépressive » et « comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation ».

Tableau 4 : Termes utilisés pour le codage des effets psychiatriques d'intérêt

Affections psychiatriques (SOC)

Troubles et perturbations de l'humeur dépressive (HLGT) 110

Dépression	80
Humeur dépressive	9
Anhédonie	9
Trouble anxieux et dépressif mixte	6
Dépression majeure	3
Trouble dépressif persistant	1
Symptôme dépressif	1
Dépression suicidaire	1

Comportements suicidaires et prédispositions à l'automutilation (HLGT) 36

Idées suicidaires	32
Tentative de suicide	3
Suicide	1

Dans le tableau 5 sont présentés les effets indésirables (PT) rapportés, en lien avec une dysfonction sexuelle ou une anomalie de la fertilité.

Tableau 5 : Termes utilisés pour le codage des effets sexuels associés aux effets psychiatriques d'intérêt

Dysfonctionnements sexuels, perturbations et troubles de l'identité sexuelle (HLGT) 52

Perte de la libido	28
Diminution de la libido	17
Trouble de la libido	5
Trouble orgasmique masculin	1
Orgasme anormal	1

Troubles de la fonction sexuelle et de la fertilité (HLGT) 52

Dysérection	31
Trouble de l'éjaculation	10
Dysfonction sexuelle	5
Infertilité	2
Infertilité masculine	1
Dysfonctionnement sexuel chez l'homme	1
Anéjaculation	1
Altération de la couleur du sperme	1

Troubles testiculaires et épидидymaires (HLGT) 10

Douleur testiculaire	9
Atrophie testiculaire	1

Troubles du pénis et du scrotum (HLGT) 4

Trouble du pénis	2
Varicocèle	1
Douleur du pénis	1

Hypoesthésie génitale (PT) 2

Explorations des organes génitaux et des seins (HLGT) 6

Analyse du liquide séminal anormale	3
Volume du sperme diminué	2

Dans le tableau 6 sont listés les autres effets indésirables (PT) rapportés.

Tableau 6 : Termes utilisés pour le codage des autres effets associés aux effets psychiatriques d'intérêt

Affections psychiatriques (SOC)	71
Anxiété	28
Insomnie	12
Trouble du sommeil	4
Apathie	3
Troubles affectifs	3
Attaque de panique	3
Irritabilité	3
Symptôme psychiatrique	2
Trouble obsessionnel compulsif	1
Trouble de dépersonnalisation-déréalisation	1
Aboulie	1
Paranoïa	1
Trouble panique	1
Pauvreté émotionnelle	1
Bradyphrénie	1
Agoraphobie	1
Hyperactivité avec déficit de l'attention	1
Sommeil de mauvaise qualité	1
Idée délirante	1
Déréalisation	1
Hallucination	1
Affections du système nerveux (SOC)	53
Perturbation de l'attention	19
Atteinte de la mémoire	8
Amnésie	5
Trouble cognitif	4
Céphalée	4
Tremblement	3
Syndrome du canal pudendal	2
Brouillard mental	1
Trouble de la parole	1
Gêne de la tête	1
Troubles psychomoteurs	1
Trouble du langage	1
Hypersomnie	1
Paresthésie	1
Sensation de brûlure	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration (SOC)	32
Asthénie	15
Fatigue	11
Affection aggravée	3
Pleurs	1
Douleur thoracique	1
Douleur	1
Investigations (SOC)	12
Poids augmenté	3
Testostérone sanguine diminuée	2
Taux d'hormone anormal	2
Poids diminué	2
Dihydrotestostérone diminuée	1
Testostérone libre sanguine diminuée	1
Enzyme hépatique anormale	1
Affections gastro-intestinales (SOC)	9
Trouble gastro-intestinal	2

Dysbiose	2
Douleur abdominale	1
Proctalgie	1
Trouble gastro-intestinal fonctionnel	1
Dyschésie	1
Nausée	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (SOC)	8
Arthralgie	4
Trouble musculaire	2
Myalgie	1
Faiblesse musculaire	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition (SOC)	6
Hypertriglycémie	1
Syndrome métabolique	1
Perte pondérale anormale	1
Hypercholestérolémie	1
Appétit diminué	1
Hyperglycémie	1
Affections du rein et des voies urinaires (SOC)	6
Pollakiurie	2
Douleur rénale	1
Nycturie	1
Dysurie	1
Incontinence urinaire	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (SOC)	6
Prurit	2
Acné	1
Odeur anormale de la peau	1
Hyperhidrose	1
Hypotrichose	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe (SOC)	4
Acouphène	2
Vertige	1
Hypoacousie	1
Affections vasculaires (SOC)	3
Bouffée de chaleur	2
Hypotension	1
Affections oculaires (SOC)	2
Vision trouble	1
Défauts visuels	1
Affections cardiaques (SOC)	2
Tachycardie	1
Palpitations	1
Affections endocriniennes (SOC)	2
Hypogonadisme	1
Hyperandrogénisme	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (SOC)	1
Dyspnée	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (SOC)	1
Tumeur germinale testiculaire	1
Actes médicaux et chirurgicaux (SOC)	1
Isolement du patient	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions (SOC)	1
Brûlure thermique	1

c) Analyse par sous-groupes

Les cas psychiatriques d'intérêt se répartissent de la façon suivante :

Groupe « effets psychiatriques d'intérêt isolés » : 41 (37,3 %) cas étaient isolés, sans trouble sexuel fonctionnel ni trouble du désir sexuel.

Groupe « effets psychiatriques d'intérêt associés à des troubles sexuels ou de la fertilité » : 56 (50,9 %) cas étaient des troubles psychiatriques d'intérêt associés à des troubles sexuels fonctionnels. Pour ces 56 cas d'EI associés, la chronologie d'apparition des effets indésirables est la suivante :

- 25 (44,6 %) cas : les troubles psychiatriques d'intérêt et les troubles sexuels fonctionnels semblaient d'apparition concomitante
- 12 (21,4 %) cas : les troubles sexuels fonctionnels précédaient les troubles psychiatriques d'intérêt
- 3 (5,4 %) cas : les troubles psychiatriques d'intérêt précédaient les troubles sexuels fonctionnels
- 16 (28,6 %) cas : la chronologie n'a pas pu être déterminée avec les éléments de la déclaration.

Groupe « effets psychiatriques d'intérêt associés à des troubles du désir sexuel » : 13 (11,8 %) correspondaient à des troubles psychiatriques d'intérêt associés à des troubles du désir ou de la libido sans trouble sexuel fonctionnel associé.

Pour 12 (92,3 %) cas, les troubles psychiatriques d'intérêt et les troubles du désir sexuel semblaient d'apparition concomitante.

Dans 1 (7,7 %) seul cas, le trouble psychiatrique d'intérêt précédait le trouble du désir sexuel.

Le tableau 7 présente les caractéristiques des cas pour chaque groupe.

Tableau 7 : Caractéristiques des cas en fonction de la présence ou non d'un trouble sexuel associé aux troubles psychiatriques d'intérêt

	Troubles psychiatriques (dépression, suicides/idées suicidaires/tentatives de suicide) isolés	Troubles psychiatriques (dépression, suicides/idées suicidaires/tentatives de suicide) + trouble sexuel fonctionnel	Troubles psychiatriques (dépression, suicides/idées suicidaires/tentatives de suicide) + trouble du désir sexuel ou de la libido
Nombre de cas	41 (37,3 %)	56 (50,9 %)	13 (11,8 %)
Age <ul style="list-style-type: none"> • Min-Max • Moyen (ET) • Médian 	18-64 ans 33,4 (9,9) ans 30,5 ans	18-47 ans 30,3 (8,3) ans 30,0 ans	20-54 ans 32,2 (10,9) ans 30,0 ans
Gravité <ul style="list-style-type: none"> • Grave • Non grave 	26 (63,4 %) 15 (36,6 %)	39 (69,6 %) 17 (30,4 %)	9 (69,2 %) 4 (30,8 %)
Survenue de(s) l'effet(s) indésirable(s) <ul style="list-style-type: none"> • Au cours du traitement • Après l'arrêt • Pas d'information 	38 (92,7 %) 3 (7,3 %) 0 (0 %)	50 (89,3 %) 5 (8,9 %) 1 (1,8 %)	10 (76,9 %) 2 (15,4 %) 1 (7,7 %)
Délai de survenue <ul style="list-style-type: none"> • En cours de traitement <ul style="list-style-type: none"> ○ Délai moyen (ET) ○ Délai médian (IQR) ○ Min-max • Après arrêt du traitement (par rapport à l'arrêt) (min et max) 	(n =27) 36,4 mois (59,9) 9,0 mois (3,5-39,5) 2 j – 16 ans	(n =36) 27,8 mois (41,2) 5,6 mois (1,7-24,3) 4 j – 10 ans	(n =8) 38,8 mois (44,8) 24,3 mois (13,7-45,6) 6 j – 11 ans
	1 mois à 1,5 mois (n =3)	2 semaines à 1 an (n =5)	22 jours à 3 mois (n =2)

Chronologie du trouble psychiatrique par rapport aux troubles de la fonction ou désir sexuel <ul style="list-style-type: none"> • Trouble psychiatrique avant sexuel/libido • Concomitants • Trouble psychiatrique après sexuel/libido • Inconnu 	NA	3 (5,4 %) 25 (44,6 %) 12 (21,4 %) 16 (28,6 %)	1 (7,7 %) 12 (92,3 %) 0 (0 %) 0 (0 %)
Arrêt du traitement <ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Pas d'information sur l'arrêt 	35 (85,4 %) 3 (7,3 %) 3 (7,3 %)	51 (91,1 %) 0 (0 %) 5 (8,9 %)	13 (100 %) 0 (0 %) 0 (0 %)
Régression/amélioration après l'arrêt (n) <ul style="list-style-type: none"> • Oui • Non • Pas d'information • NA (effets survenus après arrêt) 	35 15 (42,9 %) 10 (28,6 %) 7 (20,0 %) 3 (8,5 %)	51 7 (13,7 %) 33 (64,7 %) 6 (11,8 %) 5 (9,8 %)	13 2 (15,4 %) 8 (61,5 %) 1 (7,7 %) 2 (15,4 %)
Durée de persistance si EI non résolu <ul style="list-style-type: none"> • Moyenne (ET) • Médiane (IQR) 	(n=10) 34,1 mois (50,2) 20,2 mois (3,8-34,1)	(n=33) 70,2 mois (65,2) 44,9 mois (19,1-109,5)	(n=8) 38,8 mois (24,7) 32,8 mois (20,0-55,5)
Antécédents psychiatriques	10 (24,4 %)	3 (5,3 %)	3 (23,1 %)
Rechallenge positif	3 (7,3 %)	0 (0,0%)	1 (7,7 %)
Prise en charge par spécialiste ou traitement médicamenteux	19 (46,3 %)	16 (28,6 %)	5 (38,5 %)

d) Présentation de cas d'intérêt

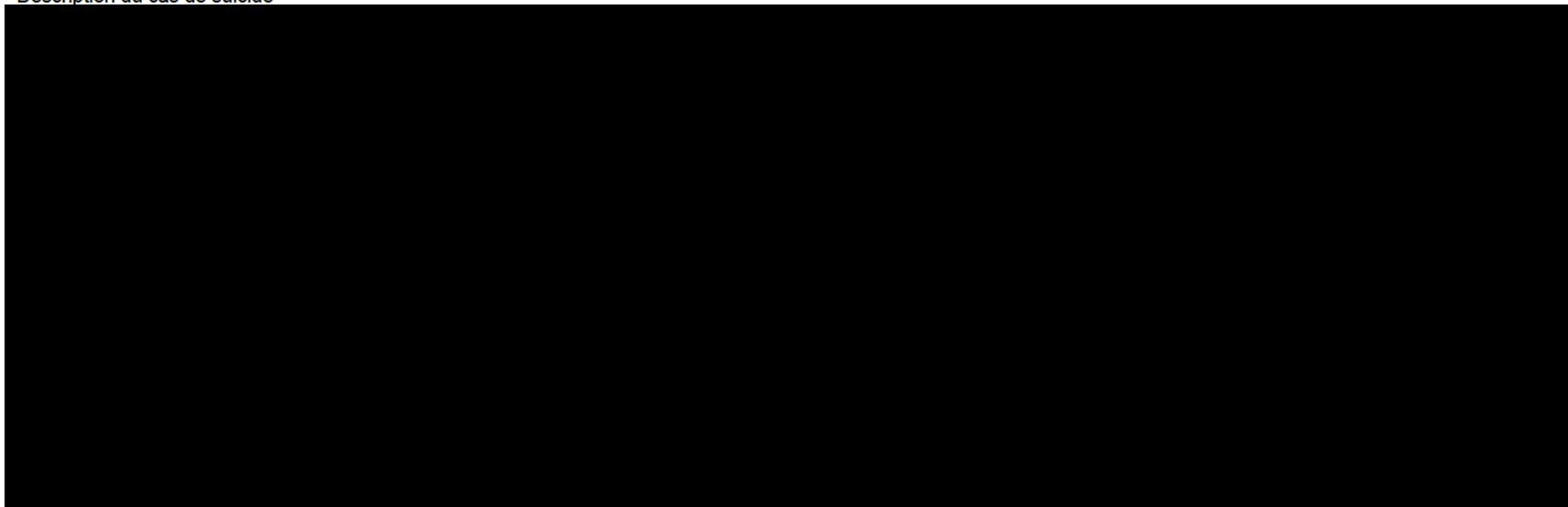
1. Suicides et tentatives de suicide

Sur les 110 cas sélectionnés, il a été retrouvé **43 cas (39,1 %)** relatifs au contexte de suicide, se répartissant ainsi :

- Idées noires/suicidaires : 38
- Tentative de suicide : 4
- Suicide : 1

La description du cas de suicide est présentée ci-après, ainsi que les 4 cas de tentatives de suicide.

Description du cas de suicide



Description des cas de tentatives de suicide

N° Origine du cas/confirmation médicale	Age (ans)	Antécédents Terrain	Période exposition Posologie	Description des effets	Prise en charge	Examens/bilan	Evolution
N° F12 Patient (non confirmé médicalement)	■	« Pas d'antécédents particuliers » (stipulé)	1 mg/j pendant 7 mois	Troubles psychiatriques apparus dans le mois après l'arrêt du traitement. Symptomatologie essentiellement d'ordre dépressive avec idées suicidaires et tentative ■■■■■.	Prescription d'Andractim® (dihydrotestostérone) en application quotidienne, 5 g/j. Traitement antidépresseur fortement recommandé, malgré l'arrêt d'un 1er traitement (pour intolérance).	Avis spécialisé pour la symptomatologie psychiatrique. Bilan hormonal : testostérone libre inférieure à la normale et un taux bas de dihydrotestostérone.	Persistance de la symptomatologie depuis l'arrêt du finastéride.
N° F13 Pharmacien	■	Contexte de rupture amoureuse en cours ■ ans de relation)	1 mg/j pendant 4 ans	Tentative de suicide ■■■■■ Une dizaine de jours plus tard : nouvelles idées suicidaires et nouvelle tentative de suicide	Hospitalisation et introduction de fluoxétine 20mg et lorazépam 1mg à la suite de la première tentative	Aucun	Nouvelle hospitalisation après la 2 ^e tentative
N° F14 Patient (non confirmé médicalement)	■	Pas d'information sur d'éventuels antécédents psychiatriques	1mg/j pendant 11 ans	Au cours de la 1 ^{ère} année de traitement : atteinte de la mémoire, vertiges, douleur testiculaire et nycturie Puis, apparition d'une humeur dépressive. 2 ans après l'arrêt : tentative de suicide ■■■■■ avec hospitalisation en réanimation. Paraplégie neurologique ■■■■■ séquellaire secondaire à une fracture luxation ■■■■■	Pas d'informations sur la prise en charge psychiatrique	Aucun	Persistance après l'arrêt du traitement
N° F15 Patient (non confirmé médicalement)	■	« Aucun antécédent » (stipulé)	Posologie inconnue pendant 4 ans	Après 1 an de traitement, nombreux troubles notamment sexuels et psychiatriques (troubles de l'érection, absence de libido, troubles digestifs, fatigue intense, hypersomnie, déficit d'attention, perte de mémoire, troubles de l'élocution, une anhédonie, une aboulie, une anxiété extrême avec une intolérance au stress (social, professionnel). Dépression avec des idées suicidaires et tentatives de suicide (sans précision)	Le patient a été pris en charge aux urgences et hospitalisé en psychiatrie pour une durée de 20 semaines.	Aucun	Absence de guérison à la date de la notification (1,5 ans après arrêt du traitement?)

2. Chronologie

Sont présentés 3 cas détaillés où les troubles psychiatriques d'intérêt précédaient les troubles sexuels fonctionnels.

F1 (déclaration par un pharmacien) : ■ ans, **sans antécédent psychiatrique ou suivi psychologique**, traité par finastéride 1mg/j depuis ses ■ ou ■ ans pendant 6 ans puis de façon discontinue (1 à 2 prise/semaine) pendant 3 ans (années non précisées). Dans l'année qui a suivi l'introduction du finastéride survenue d'un **trouble dépressif**, puis **6 ans plus tard d'une perte de la libido sans trouble de l'érection**. Huit ans après l'arrêt du traitement par finastéride en continu, un **trouble de la fertilité** est diagnostiqué au spermogramme (**térazozoospermie**), des troubles musculaires avec tremblements de jambes de douleurs thoraciques sporadiques sont également signalés sans plus de précision sur les délais et évolution. Il a bénéficié d'un suivi psychologique, sans traitement antidépresseur. L'état du patient ne s'est jamais amélioré. Il décrit toujours un état dépressif persistant (13 ans après arrêt du finastéride). Pas d'information sur l'évolution du trouble de la fertilité.

***Commentaire** : Ici on note un décalage net entre les troubles dépressifs apparus rapidement chez un patient exposé à la fin de l'adolescence et l'apparition des troubles du désir et la mise évidence de troubles de la fertilité. Le délai de survenue d'au moins 5 ans entre les effets dépressifs et sexuels fait évoquer 2 phénomènes distincts. Les effets sur la fertilité sont habituellement réversibles après l'arrêt du finastéride, ici en l'absence d'information sur leur évolution, il n'est pas possible de conclure. On peut aussi remarquer que c'est une situation de mésusage car l'indication est à partir de 18 ans.*

F2 (déclaration patient non médicalement confirmé) : ■ ans, sans antécédent et traitement renseignés, finastéride 1 mg/j avec survenue d'une hyperglycémie, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie (bilan non disponible) après 4 mois de traitement. A la même période, le patient signale des **épisodes dépressifs** d'abord courts puis de plus en plus longs, de **l'anxiété, perte de mémoire, difficulté à s'exprimer, un stress récurrent, suivis par un psychiatre**. Lors de la dernière année de traitement, il signale des **douleurs testiculaires**. Le traitement est arrêté au bout de 9 ans de traitement, l'évolution est inconnue.

***Commentaire** : La survenue de troubles métaboliques dans un délai de 4 mois semble peu compatible avec la littérature qui évoque des conséquences potentielles en cas d'exposition de plusieurs années au finastéride ou dutastéride (4-5). Les douleurs testiculaires sont des effets rapportés avec finastéride, qui sont classé dans le « syndrome post-finastéride ». Le mécanisme n'est pas connu, il est évoqué la perturbation des concentrations en androgène et estrogène pouvant entraîner une perturbation des organes génitaux externes à type de douleurs. Il est difficile d'établir un lien entre des douleurs testiculaires et un syndrome dépressif, et donc ces problèmes semblent à la fois distincts sur le plan sémiologique et chronologique.*

F3 (déclaration patient non médicalement confirmée) : ■ ans, sans antécédent et traitement renseignés mais notion de perte de confiance en son image motivant la prise de finastéride 1 mg/j pendant 5,5 ans. Survenue d'un **état dépressif avec idées suicidaires** 1,5 ans après le début du traitement nécessitant une prise en charge psychiatrique (retentissement sur la vie professionnelle ■■■■■ et sa vie personnelle), 6 ans après le début du traitement apparition d'une **perte de la libido avec troubles érectiles**. Deux ans après l'arrêt du traitement : amélioration sur le plan thymique mais pas sur le plan sexuel avec besoin d'un recours à des traitements (sildénafil, injection intra-caverneuse). A la date de la déclaration, le patient précise que la dépression a pris fin 5 ans auparavant contrairement aux troubles sexuels qui se sont aggravés.

***Commentaire** : Le délai de survenue de 5 ans entre les effets dépressifs sévères et sexuels fonctionnels et leur évolution différente font évoquer 2 phénomènes distincts. Si le patient a été mis sous antidépresseur (information non disponible), les troubles sexuels pourraient être un effet indésirable du traitement.*

Dans le groupe des **troubles psychiatriques d'intérêt isolés**, sont présentés 3 cas détaillés.

F4 (déclaration patient non médicalement confirmé) : ■ ans, finastéride 1mg/j pendant 4 mois. Baisse de moral dès la première semaine. Pas d'efficacité observée après 4 mois de traitement et arrêt du finastéride. Le patient précise que son humeur est repartie à la hausse directement après l'arrêt. Terrain et antécédent non précisé.

Commentaire : un délai de 6 mois à un an est observé dans les essais cliniques pour observer une amélioration sur la pilosité capillaire. Ici, le bénéfice n'est pas constaté mais le délai paraît court pour évaluer un éventuel bénéfice; en revanche, une tendance dépressive d'apparition rapide est constatée par le patient, améliorée à l'arrêt du finastéride.

F5 (déclaration patient médicalement confirmé) : ■ ans, finastéride 1 mg/j pendant 34 ans (mais plusieurs arrêts et reprises), sans antécédent renseigné. Au fil de toutes ces années, le patient a présenté plusieurs épisodes dépressifs d'intensité croissante avec mention des symptômes suivants : anxiété accrue, impossibilité d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne, dépersonnalisation, perte de mémoire, difficultés de concentration, peur, panique, idées noires, fatigue chronique, insomnie, les événements de la vie courante le dépassent complètement (courses, ménage, repas...). Le patient a été hospitalisé à plusieurs reprises et de nombreux traitements ont été prescrits à fortes posologies (antidépresseurs, anxiolytiques...), électrochocs envisagés. Ces troubles ont eu un retentissement sur sa vie sociale, ■■■■■■■■■■

■■■■■■■■■■■. Un bilan endocrinien complet a été réalisé, lequel retrouve une DHT faible, une testostérone libre faible, un cortisol élevé, un volume plaquettaire moyen bas, une Vitamine D basse (pas de valeurs précisées). Un médecin de son entourage lui a conseillé de stopper le finastéride et l'a alerté sur un "potentiel" lien entre ses difficultés et la molécule (aucune information sur la réalité de l'arrêt et donc l'évolution).

Commentaire : La méconnaissance des effets indésirables du finastéride a pu conduire à un retard dans l'interruption du médicament en cause. En outre, il s'agit d'une situation de mésusage car l'indication est à partir de 18 ans.

F6 (déclaration patient non médicalement confirmé): ■ ans, diabétique de type 1 depuis 8 ans bien équilibré (LANTUS/HUMALOG) avec un **suivi psychologique pour des difficultés au travail**, après 2 mois de traitement par finastéride 1 mg/j, changement d'humeur mis sur le compte des problèmes au travail. Par deux fois le patient a arrêté et repris le traitement par finastéride, avec réapparition d'un **syndrome dépressif** qui régressait à l'arrêt du traitement. Le dernier épisode s'accompagnait d'**idées suicidaires**. Le finastéride est arrêté définitivement avec prise en charge psychiatrique. Un antidépresseur a été proposé mais non pris par le patient (■■■■■■■■■■■). L'état psychologique s'est amélioré.

Commentaire : Les antécédents et terrains sous-jacents sont probablement des facteurs de risque favorisant la survenue de trouble dépressifs sous finastéride.

Dans le groupe des **effets psychiatriques d'intérêt associés à des troubles du désir sexuel** :

F7 (déclaration patient non médicalement confirmé): ■ ans, antécédent non renseigné, traité par finastéride 1 mg/j, pendant 14 ans. Apparition deux ans après le début du traitement d'une dépression nécessitant l'introduction d'un antidépresseur, suivi 4 ans après d'une perte de libido. Evolution inconnue, autres effets déclarés sans date précisée : asthénie, douleurs articulaires, céphalées, répercussion sur la qualité de vie.

Commentaire : Il est difficile de savoir si les troubles de la libido sont en lien avec le finastéride, l'état dépressif ou le traitement antidépresseur introduit. Ici la poursuite du finastéride pendant plusieurs années malgré des symptômes psychiatriques et sexuels pose question. La méconnaissance des effets indésirables du finastéride a pu conduire à un retard dans l'interruption du médicament en cause.

Interprétation : Dans ces cas, les troubles psychiatriques d'intérêt peuvent survenir en l'absence de tout trouble sexuel. Et lorsqu'il existe un trouble sexuel associé ; les délais entre les troubles dépressifs et les problèmes sexuels sont longs (plusieurs années) pour considérer qu'ils soient liés entre eux, sauf si un traitement antidépresseur est introduit entre temps car les troubles sexuels peuvent être aussi un effet indésirable de ce traitement correcteur. Il semble que les effets sexuels soient plutôt irréversibles alors que les troubles psychiatriques d'intérêt s'améliorent lentement (spontanément ou sous effet d'une prise en charge médicale et/ou médicamenteuse). Il semble donc y avoir un effet distinct entre troubles dépressifs et troubles sexuels.

3. Rechallenge positif

F8 (déclaration patient non médicalement confirmé) : ■ ans, avec un antécédent d'atopie (asthme, allergie) traité par desloratadine et fluticasone si besoin ; survenue d'un **état dépressif avec crise d'angoisse** chez un patient qui se décrit sans problème avant l'introduction du finastéride 1 mg/j après une durée de traitement non précisée. A la suite de la survenue d'acouphènes avec perte d'audition partielle, bilatéraux et de survenue brutale, un bilan ORL et neurologique évoque une origine inflammatoire avec introduction de corticoïdes et **arrêt du finastéride**. **L'état dépressif s'améliore en un 1 mois**. Le finastéride est réintroduit **4 ans plus tard avec réapparition de l'état dépressif** dans un délai non précisé. Après un an de traitement, le médicament est arrêté avec une nette amélioration de l'état dépressif dans un délai non précisé.

Commentaire : Il est possible que les problèmes ORL puissent être à l'origine de troubles dépressifs lors du premier épisode. Toutefois, la réintroduction du finastéride très à distance de ce premier phénomène avec un déchallenge positif à deux reprises, renforce le rôle possible du finastéride dans la survenue d'un état dépressif. Cet effet indésirable est listé dans le RCP.

F9 (déclaration patient non médicalement confirmé): ■ ans, pas d'antécédent rapporté, 5 mois de traitement par finastéride 1 mg/j. Apparition rapide (mais délai non renseigné) de **trouble de la libido, ralentissement psychomoteur, asthénie, trouble fonctionnel intestinal**. **Amélioration à l'arrêt du médicament**. Le finastéride est réintroduit **8 ans plus tard avec réapparition de la fatigue et diminution de la libido** dans un délai non précisé. **Sept ans, plus tard, les effets sont déclarés comme persistants**.

Commentaire : La réintroduction du finastéride très à distance du premier épisode est intéressante, avec une absence de guérison lors de la récurrence de l'effet. Le cas manque de détail sur les délais de survenue des effets indésirables.

F10 (déclaration par un médecin spécialiste): ■ ans, avec des antécédents psychiatriques importants avec troubles obsessionnels compulsifs et syndrome dépressif depuis l'enfance ■■■■■■■■■■, traité depuis 5 ans par finastéride 1 mg/j, qui présente dans un délai non précisé une asthénie avec **tendance dépressive** qui lui font **arrêter le traitement avec amélioration des symptômes**. Le patient a repris le médicament et signale une **récidive**.

Commentaire : La régression de l'épisode à l'arrêt du finastéride et la récurrence à la réintroduction sont en faveur du rôle possible du finastéride. Le finastéride a pu aggraver l'état psychiatrique chez ce patient prédisposé.

F6 (déclaration patient non médicalement confirmé): ■ ans, diabétique de type 1 depuis 8 ans bien équilibré (LANTUS/HUMALOG) avec un **suivi psychologique pour des difficultés au travail**, après 2 mois de traitement par finastéride 1 mg/j, changement d'humeur mis sur le compte des problèmes au travail. Par deux fois le patient a arrêté et repris le traitement par finastéride, avec réapparition d'un **syndrome dépressif** qui régressait à l'arrêt du traitement. Le dernier épisode s'accompagnait d'**idées suicidaires**. Le finastéride est arrêté définitivement avec prise en charge psychiatrique. Un antidépresseur a été proposé mais non pris par le patient (■■■■■■■■■■). L'état psychologique s'est amélioré.

Commentaire : Les antécédents et terrain sous-jacents sont probablement des facteurs de risque favorisant la survenue de trouble dépressifs sous finastéride.

Interprétation : La dépression est une maladie souvent marquée par des épisodes de rechutes, et il peut être difficile de déterminer si ces épisodes sont liés à l'évolution naturelle de la pathologie ou à un véritable rechallenge positif du médicament. Toutefois, les cas ci-dessus (notamment le dernier avec 2 rechallenges positifs) laissent penser à un effet lié au finastéride.

C. Données au niveau mondial

1. Données générales du dernier PSUR

Non demandé au CRPV dans le cadre de l'expertise

2. Données générales de Vigilyze ou d'Eudravigilance

Non demandé au CRPV dans le cadre de l'expertise

D. Données issues des essais cliniques

Non demandé au CRPV dans le cadre de l'expertise

E. Données de la littérature (ex : Micromedex, Martindale, Pubmed, veille bibliographique du laboratoire)

Non demandé au CRPV dans le cadre de l'expertise

F. Situations particulières : Expositions durant la grossesse, Erreurs Médicamenteuses, Mésusages

Il n'y avait pas de cas d'erreur médicamenteuse, d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement.

Dans 3 cas, la forme finastéride 5 mg a été utilisée, dont un cas utilisé chez une patient transgenre [REDACTED]. Les cas sont décrits ci-dessous.

F17 : 1,25 mg (quart de comprimé à 5 mg obtenu par un particulier) puis passage à PROPECIA 1 mg : sujet de [REDACTED] ans au début de la prise. **Trouble sexuels fonctionnels et trouble du désir sexuel** 3 mois après le début de la prise ; **névralgie du nerf pudendal**, puis apparition d'un retentissement sur le psychisme, **dépression, idées suicidaires**. Taux d'incapacité [REDACTED] %, **persistance plus de 12 ans** après l'arrêt du traitement.

F18 : 1,25 mg = transgenre [REDACTED], [REDACTED] ans sous estradiol et progestérone (durée non précisée), à une date non spécifiée « **état dépressif, extrême fatigue, déficit de l'attention, pertes de mémoire, anxiété, crises d'angoisse, essoufflement, envies d'uriner fréquentes, idées suicidaires, perte de libido, taille du pénis réduit** », durée du traitement par finastéride 68 jours, évolution inconnue

F19 : 5 mg pendant 395 jours, [REDACTED] ans, **terrain anxieux**, survenue d'une **dépression sévère** 8 mois après le début du traitement à la posologie de 5 mg/j, pas de trouble sexuels associés, guérison déclarée en cours **33 mois** après l'arrêt du finastéride. Déclaration portail non médicalement confirmé, pas de retour sur la confirmation de la posologie réellement prise. Observation succincte sans autres éléments venant étayer le problème dépressif et sa prise en charge.

Interprétation : Dans le seul cas où la posologie déclarée, mais non confirmée, d'un usage à 5 mg de finastéride, l'effet indésirable à type de **dépression persistante** au moins 33 mois. Il s'agit d'un effet répertorié dans le RCP du finastéride dans l'indication alopecie androgénique et de l'hypertrophie de la prostate, mais pas la notion de persistance dans le temps. Les autres cas, sauf un cas inconnu, la posologie journalière était en fait de 1,25 mg, soit proche de celle de l'indication pour l'alopecie androgénique. De ces cas, il n'est pas possible de porter une conclusion sur l'impact de la posologie sur la survenue de troubles psychiatriques de type dépression/idées suicidaires.

VI/ DISCUSSION DES RÉSULTATS

A. Données épidémiologiques

En 2012, Michael Irwig faisait état pour la première fois d'un lien possible entre les problèmes dépressifs et les pensées suicidaires chez d'anciens utilisateurs de finastéride pour alopecie androgénique qui avaient développé des effets indésirables sexuels persistants malgré l'arrêt du finastéride (6). Il avait comparé, au travers d'une interview téléphonique, 61 patients anciens utilisateurs de finastéride présentant des effets indésirables sexuels persistants depuis ≥ 3 mois à 29 témoins présentant une alopecie androgénique mais qui n'avaient jamais utilisé de finastéride et n'avaient aucun antécédent de troubles psychiatriques ou d'utilisation de médicaments psychiatriques. Les résultats montraient que la proportion de symptômes dépressifs (score BDI-II ≥ 14) était significativement plus élevée chez les anciens utilisateurs de finastéride (75 % ; 46/61) que chez les témoins (10 % ; 3/29) ($p < 0,0001$). Des symptômes dépressifs modérés ou sévères (score BDI-II ≥ 20) étaient présents chez 64 % (39/61) du groupe finastéride et 0 % des témoins. Des pensées suicidaires étaient présentes chez 44 % (27/61) des anciens utilisateurs de finastéride et chez 3 % (1/29) des témoins ($P < 0,0001$). Les limites de cette étude sont de s'être intéressé d'une part à des problèmes psychiatriques survenant jusqu'à 10 mois après l'arrêt du médicament et non pendant l'exposition au médicament, et d'autre part que les anciens utilisateurs de finastéride avaient des troubles sexuels pouvant expliquer secondairement la survenue des troubles dépressifs.

D'autres études épidémiologiques, de type revue systématique avec méta-analyse (7), cohorte sur des données médico-administratives (9-11), dans l'indication de l'alopecie ou de l'hypertrophie de la prostate soulèvent le lien possible entre troubles dépressifs, suicidalité et la prise de finastéride ou dutastéride.

Dans l'indication de l'alopecie androgénique, une étude de pharmacovigilance avait été réalisée en 2015 dans la base de données de l'Adverse Event Reporting System de la Food and Drug Administration et révélait une disproportionnalité statistique de cas d'idées suicidaires chez les hommes utilisant le finastéride à faible dose pour l'alopecie. Les résultats sont les suivants pour les idées suicidaires avec finasteride faible dose : EBGM 1,72; 95% IC 1,31–2,23), non significatif car le seuil de l'intervalle de confiance est inférieur à 2. La taille de l'échantillon était limitée à 39 hommes avec des idées suicidaires (comparateur diclofenac EBGM 0,78, 95% IC 0,62–0,97).

Aussi une nouvelle analyse de disproportionnalité a été réalisée dans la base internationale de pharmacovigilance Vigibase (jusqu'au 2019) (13). Un signal de disproportionnalité pour la suicidalité (idées, tentatives de suicide et suicides) (ROR, 1,63 ; 95%CI, 1,47-1,81) et les effets indésirables psychologiques (ROR, 4,33 ; 95%CI, 4,17-4,49) avec le finastéride a été identifié. Dans les analyses de sensibilité, les patients plus jeunes (ROR, 3,47 ; 95%CI, 2,90-4,15) et ceux souffrant d'alopecie (ROR, 2,06 ; IC à 95 %, 1,81-2,34) présentaient des signaux de disproportionnalité significatifs en ce qui concerne l'augmentation de la suicidalité ; de tels signaux n'ont pas été détectés chez les patients plus âgés atteints d'HBP. Les analyses de sensibilité ont également montré que les notifications de ces effets indésirables ont augmenté de manière significative après 2012 (ROR, 2,13 ; 95 % IC, 1,91-2,39).

Une autre analyse de disproportionnalité a été conduite dans la base internationale de pharmacovigilance Vigibase (jusqu'au 28 mai 2023) [*source appendice du Pharmaceuticals and Medical Devices Agency- Japan, transmis par ANSM*]. Pour le finastéride, le nombre de rapports d'effets indésirables « Dépression suicidaire » (IC₀₂₅ : 3,5), « Idée suicidaire » (IC₀₂₅ : 3,3), « Suicide » (IC₀₂₅ : 1,6), « Comportement suicidaire » (IC₀₂₅ : 1,3), « Idée d'automutilation » (IC₀₂₅ : 0,5) et « Tentative de suicide » (IC₀₂₅ : 0,4) était significativement plus élevé que ce que l'on aurait pu attendre pour l'ensemble de la base de données. En revanche, aucune tendance de ce type n'a été observée pour le dutastéride.

Ces études de disproportionnalité soulèvent donc un signal potentiel qui nécessite une évaluation qualitative des cas pour identifier les caractéristiques et facteurs associés à la survenue de cas de troubles dépressifs voire de suicidalité chez les patients traités par finastéride pour une alopecie androgénique. C'est l'objectif de l'analyse des cas issus de la BNPV.

B. Discussions des données françaises issues de la BNPV

L'analyse globale des données françaises de pharmacovigilance issues de la BNPV concernant les effets

indésirables du finastéride révèle une majorité d'effets indésirables sexuels (35 %) et de troubles psychiatriques (28 %) avec une nette prédominance de troubles dépressifs ou comportements suicidaires.

La majorité des déclarations d'effets indésirables du finastéride provient des patients (62,5 %) pour l'analyse globale et ce pourcentage passe à 88,2 % lorsque le focus est fait sur les troubles psychiatriques d'intérêt isolés ou associés à des troubles sexuels. Parmi ces cas psychiatriques d'intérêt déclarés par des patients, 21,6 % seulement ont été confirmées médicalement. Ce profil des déclarants pourrait être en lien avec une stigmatisation liée à ce type d'effets. Les troubles sexuels et psychiatriques sont encore souvent perçus comme des sujets sensibles et cela limite leur volonté d'en parler à un professionnel de santé. La présence notable de déclarations issues de l'association AVFIN (19,5 % des cas) suggère que les patients se tournent vers des organisations de soutien pour partager leurs expériences, en lien avec une difficulté à s'exprimer dans un cadre médical classique.

Pour ce qui est de la gravité des effets indésirables, l'expertise met en évidence que plus de la moitié des cas rapportés avec le finastéride sont graves (51,6 % dans l'analyse globale) et lorsque le focus est fait sur les troubles psychiatriques d'intérêt, le pourcentage passe à 67,3 %. Le critère de gravité « autre » étant majoritairement retrouvé (73 % des cas graves psychiatriques d'intérêt) en lien avec des conséquences délétères pour la vie des patients. L'expertise met clairement en évidence que les effets psychiatriques d'intérêt rapportés ont un véritable impact sur le quotidien puisque dans près d'un cas sur trois, il est évoqué des répercussions sur le travail, la vie sociale, familiale ou amoureuse.

Le délai de survenue des effets psychiatriques d'intérêt associés ou non à un trouble sexuel est très variable. Lorsque l'effet indésirable est survenu au cours du traitement par finastéride, il survient chez la moitié des patients au cours de la première année (délai médian de survenue du premier effet psychiatrique ou sexuel : 9 mois) mais des valeurs extrêmes sont rapportées, pouvant aller jusqu'à 16 ans après le début du traitement. A noter que 9,1 % des patients ont développé au moins un effet indésirable psychiatrique d'intérêt après l'arrêt du traitement ; le délai de survenue après l'arrêt du finastéride varie entre 2 semaines et 1 an.

Pour ce qui est de l'évolution de ces effets, lorsque l'information est précisée, l'analyse montre des effets psychiatriques d'intérêt associés ou non à des troubles sexuels régressifs dans seulement 20,9 % des cas. Dans 4 cas, il existe un rechallenge positif ce qui a déjà été décrit dans la littérature (14). Enfin, l'absence d'amélioration ou de guérison reste l'issue la plus fréquente puisque retrouvée chez 46,4 % des patients. Pour les autres cas, le recul est insuffisant ou l'information non renseignée.

Dans un second temps, l'expertise visait à préciser ou exclure un éventuel lien entre les troubles sexuels et les troubles psychiatriques. En effet, l'hypothèse selon laquelle le trouble dépressif pourrait être secondaire aux troubles sexuels, et non directement lié au finastéride, est souvent avancée dans la littérature. L'étude a donc exploré cette association en détaillant la chronologie des symptômes afin de mieux comprendre la nature de cette relation.

- Dans plus d'un tiers de cas (37,3 %), l'effet psychiatrique d'intérêt reste isolé (sans trouble sexuel associé), ce qui pourrait indiquer un impact direct du finastéride ou de l'inhibition de la 5-alpha réductase sur le système nerveux central. De façon intéressante, lorsque le trouble psychiatrique reste isolé, il semble d'évolution plus favorable après l'arrêt que lorsqu'il est associé à un trouble sexuel puisque le taux de guérison dans ce sous-groupe atteint 42,9 %.
- Lorsque les patients rapportent les deux types d'effets, une concomitance des effets psychiatriques d'intérêt et sexuels reste le plus fréquent (dans 53,6 % des cas) sans qu'il soit possible de distinguer l'antériorité de l'un par rapport à l'autre. Mais, pour quelques cas où les troubles sexuels et psychiatriques d'intérêt sont associés, le trouble psychiatrique d'intérêt précède le trouble sexuel dans 5,8 % des cas, venant corroborer l'hypothèse d'un effet propre sur le système nerveux central. Un point physiopathologique est discuté plus loin.
- Enfin, pour les cas où les troubles sexuels apparaissent postérieurement aux troubles psychiatriques d'intérêt, l'implication des médicaments antidépresseurs prescrits est aussi à évoquer dans la survenue de troubles sexuels fonctionnels ou de la libido. Il paraît alors difficile d'attribuer les effets sexuels au seul finastéride et il faut prendre en considération que l'antidépresseur prescrit pourrait aussi déclencher ou aggraver un trouble sexuel.

C. Effet lié à la pathologie sous-jacente, vulnérabilité individuelle ou effet propre du médicament ?

La question de l'impact de l'alopecie sur la santé mentale des patients est également souvent évoquée dans la littérature. En effet, l'alopecie peut en elle-même, constituer une atteinte à l'image de soi et avoir des conséquences psychologiques négatives. Ainsi Cash *et al.* montrent que les patients atteints d'alopecie androgénique souffrent d'anxiété, d'un sentiment de détresse et d'une diminution de l'estime de soi (15). De nombreux patients sont considérablement préoccupés par la crainte d'une perte progressive de leurs cheveux et par le fait que leurs proches s'en aperçoivent. Ce stress psychosocial donne souvent lieu à des efforts d'adaptation comportementale. L'insatisfaction des patients à l'égard de leurs cheveux conduit à une insatisfaction globale de l'image corporelle et à une dégradation concomitante de la qualité de vie (16).

Dans ce contexte, on pourrait alors supposer que la dépression, si elle était liée à la pathologie sous-jacente, apparaîtrait rapidement après introduction du traitement, pouvant correspondre à la période où les effets bénéfiques du finastéride ne sont pas encore perceptibles. Or dans les cas des troubles psychiatriques d'intérêt isolés analysés dans ce travail, le délai médian d'apparition des effets indésirables psychiatriques d'intérêt était de l'ordre de 9 mois, soit supérieur aux délais attendus pour les premiers effets visibles du bénéfice, c'est-à-dire après les 6 premiers mois d'après la littérature (1, 3, 17). De plus, dans plus de 42,9 % de ces cas, il est mentionné une amélioration de l'état psychologique à l'arrêt du finastéride, laissant plutôt supposer un effet lié au médicament plutôt qu'à la pathologie sous-jacente.

La question d'une éventuelle vulnérabilité a aussi été étudiée dans les cas de pharmacovigilance au travers de l'analyse des antécédents psychiatriques. En effet, les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques (notamment de dépression) ou une histoire familiale de dépression pourraient être plus à risque de développer des symptômes dépressifs sous traitement. Or, dans les cas de pharmacovigilance analysés, un terrain psychiatrique n'est rapporté que seulement chez des 14,5 % des patients.

D. Gravité

Plusieurs éléments de cette expertise soulignent la gravité potentielle de ces effets indésirables.

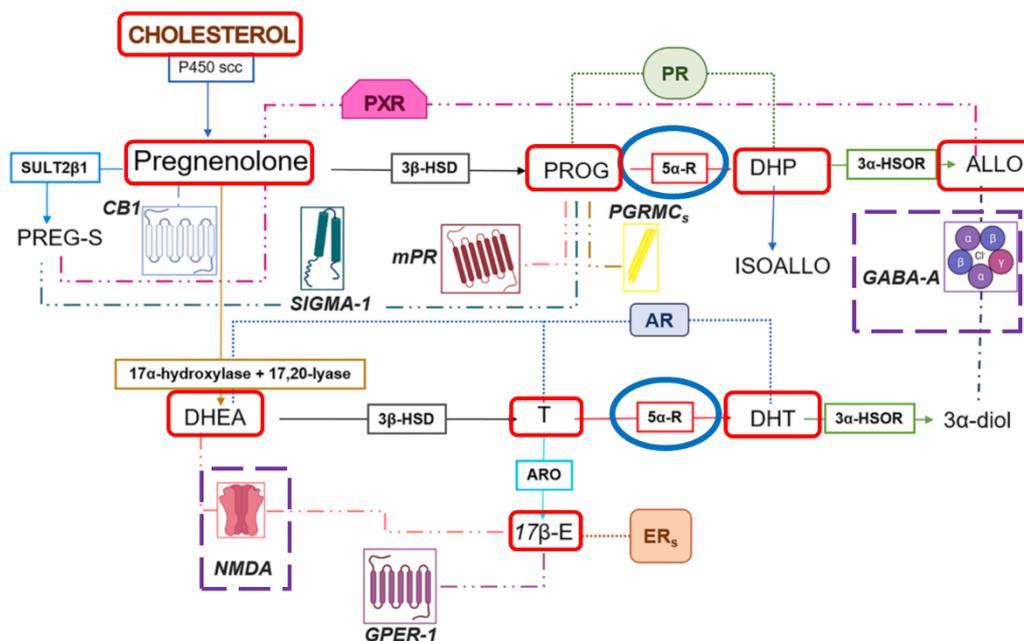
La première est la durée de persistance médiane évaluée à 33 mois. Cette persistance des troubles constitue alors une séquelle et renforce la gravité potentielle de ces effets indésirables. En outre, l'altération de la qualité de vie des patients est aussi un élément notable puisqu'un tiers d'entre eux ont spécifié que les troubles psychiatriques et/ou sexuels avaient eu un impact notable sur leur quotidien. Enfin, l'analyse des 110 cas de troubles dépressifs chez des patients sous finastéride retrouve une forte prévalence de la suicidalité puisque 39 % présentaient des symptômes de type idées noires/idées suicidaires (38 patients) voire tentative de suicide (4 patients) ou suicide pour un patient. Or, d'après la littérature, bien que les femmes fassent plus de tentatives de suicide, les hommes sont plus susceptibles que leur tentative aboutisse (18). Les hommes ont recours à des méthodes plus violentes (armes à feu, saut, objets tranchants, pendaison), ce qui contribue à la létalité plus élevée de leurs tentatives (19). Dans notre expertise, dans les cas décrits de tentatives de suicide, les méthodes employées sont en effet conformes à ce qui est trouvé dans la littérature (un cas de ■■■■, un cas de ■■■■■■ et un cas de ■■■■■■ sur les 4 cas rapportés). Ces éléments renforcent la nécessité d'une surveillance accrue et d'une évaluation rigoureuse des risques psychiatriques chez ces patients de sexe masculin sous finastéride.

E. Hypothèses physiopathologiques

Une hypothèse possible pour expliquer les symptômes de dépression après un traitement par finastéride pourrait être l'altération des niveaux de stéroïdes neuroactifs (20). La famille des stéroïdes neuroactifs sont des stéroïdes qui peuvent agir sur le système nerveux, comprenant les glucocorticoïdes et hormones sexuelles stéroïdes synthétisés à partir de la surrénale et des gonades, les neurostéroïdes synthétisés à partir du système nerveux, les stéroïdes intestinaux synthétisés à partir du colon et les stéroïdes de synthèse (exogènes).

source :Giatti et al. Post-Finasteride Syndrome And Post-Ssri Sexual Dysfunction: Two Clinical Conditions Apparen ly Distant, But Very Close. Front Neuroendocrinol. 2024 Jan;72:101114. (20)

Les voies de synthèse des stéroïdes neuroactifs sont complexes et parfois mal connues. En résumé, dans la mitochondrie, le cholestérol est converti en prégnénone (PREG), qui lui-même peut conduire à la production de progestérone (PROG) ou déhydroépiandrostérone (DHEA) ; la DHEA est ensuite convertie en testostérone (T). PROG et T sont métabolisées respectivement par la 5-alpha-réductase en dihydroprogestérone (DHP) et dihydrotestostérone (DHT). DHP et DHT sont ensuite converties en alloprégnanolone (ALLO). La T peut aussi est convertie en 17-β-estradiol (17 β-E) par une aromatasé. L'ALLO agit au niveau des récepteurs GABA-A (Acide γ-aminobutyrique de type A), tandis que la DHEA et 17 β-E peut activer les récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). La 5α-réductase est une enzyme responsable de la réduction de la testostérone (T), progestérone (PROG) ou deoxycorticostérone en leurs dérivés 5α-réduits possédant une activité anticonvulsivante, antidépressive, et anxiolytique (20).



source : Giatti et al. Post-Finasteride Syndrome And Post-Ssri Sexual Dysfunction: Two Clinical Conditions Apparently Distant, But Very Close. Front Neuroendocrinol. 2024 Jan;72:101114. (20)

Le finastéride traverse la barrière hémato-encéphalique et pourrait donc affecter les concentrations de neurostéroïdes et leurs métabolites dans le liquide céphalo-rachidien (21).

Des publications suggèrent que les hommes souffrant de dépression ont des niveaux plus faibles de DHT et d'alloprégnanolone (ALLO), or DHT et ALLO agissent sur les récepteurs GABA-A et NMDA produisant des effets antidépresseurs et anxiolytiques. On observe une augmentation de ces stéroïdes neuroactifs lorsque les patients sont sous antidépresseurs (22-23). Ceci est également conforté par des observations chez les animaux montrant que le finastéride altérerait l'activité de la 5α-reductase dans certaines régions du cerveau impliquées dans le changement de l'humeur et du comportement (24).

Dans une étude, 12 hommes (âge moyen 30 ans) souffrant d'alopecie androgénique ont été traités pendant 12

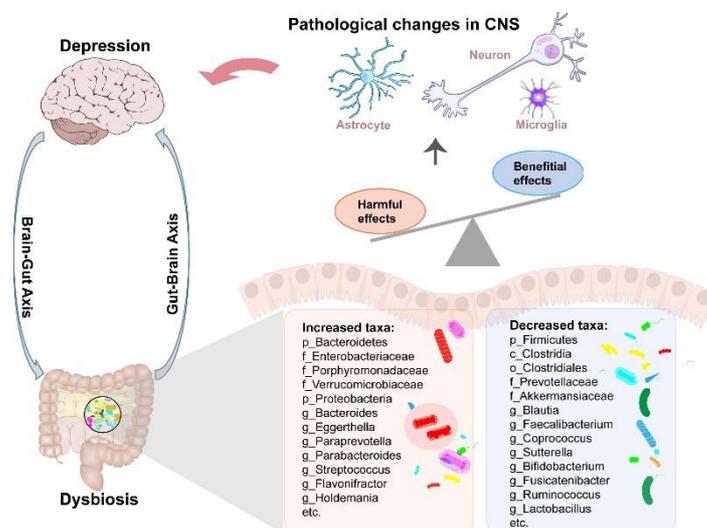
mois à la dose journalière de 1 mg de finastéride, et un dosage plasmatique des stéroïdes a été réalisé avant et après 4, 8 et 12 mois de traitement (25). Les concentrations des stéroïdes réduits par la 5 α -réductases comme la 5 α -dihydrotestostérone (DHT), androsterone, epiandrosterone, 5 α -androstène-3 α , 17 β -diol, allopregnanolone (ALLO), isopregnaolone diminuaient progressivement au cours du temps, et les 5-ene stéroïdes comme la dehydroepiandrosterone (DHEA) et la pregnenolone (PREG) étaient plutôt diminués en fin de période d'observation. En revanche, il n'y avait pas de changement significatif pour la testostérone (T).

Une autre étude a évalué les concentrations de stéroïdes neuroactifs chez des patients atteints d'un « syndrome post-finastéride » (effets sexuels et anxio-dépressifs persistants à l'arrêt du finastéride) *versus* chez des sujets sains témoins (26). Dans le groupe post-finastéride, une diminution des taux de dihydroprogestérone (DHP) et une augmentation des concentrations plasmatiques de 5 α -androstène-3 α , 17 β -diol et de 17 β -estradiol (17 β -E) ont été observées par rapport aux témoins. Dans le liquide céphalo-rachidien des patients post-finastéride, une diminution des concentrations de dihydrotestostérone (DHT) et une augmentation des concentrations de testostérone (T) et de 17 β -estradiol (17 β -E) ont été mesurées. Aussi, une altération des niveaux de stéroïdes neuroactifs, associée à des symptômes de dépression, est présente chez les patients atteints d'alopécie androgénique sous finastéride, malgré l'arrêt du traitement.

Le colon est la cible des stéroïdes indispensables au maintien du bon état de santé intestinal, mais le colon synthétise aussi PROG et T. Les stéroïdes sexuels affectent ainsi la composition bactérienne intestinale et affecte le cerveau, selon le sexe. Donc il existe une relation forte entre les stéroïdes et le microbiote intestinal dans la régulation de l'axe intestin-microbiote-cerveau.

Cette nouvelle hypothèse trouve appui dans les connaissances récentes du réseau microbiote-intestin-cerveau. L'axe intestin-cerveau est un réseau de communication bidirectionnel entre l'intestin et le cerveau *via* 3 voies différentes : voie neuronale (nerf vague et système nerveux entérique), voie endocrinienne (cortisol, adrénaline, sérotonine) et voie immunitaire (cytokines). Le microbiote synthétise des neurotransmetteurs et acide gras à chaîne courte ; ou bien interagit avec les cellules intestinales comme intermédiaire pour communiquer avec le cerveau. Le cerveau peut aussi moduler le microbiote en modulant la physiologie de l'intestin.

Il est maintenant bien établi un lien entre une dysbiose intestinale et la dépression (27).



Source : Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023 Apr;90:104527 (27)

Diviccaro *et al.* ont étudié l'impact d'un traitement chronique par finastéride (plus de 20 jours) sur le microbiote intestinal du colon du rat male (28). Une modification du microbiote intestinal, c'est-à-dire une augmentation de l'embranchement des *Bacteroidetes* et de la famille des *Prevotellaceae* à la fin du traitement, et une diminution de la famille des *Ruminococcaceae*, du genre *Oscillospira* et *Lachnospira*, à la fin de la période de sevrage (1 mois après l'arrêt du traitement) a été détectée.

Chez l'homme, il a été observé chez des patients souffrant d'un « syndrome post-finastéride » une dysbiose avec une diminution de la richesse et de la diversité du microbiote, avec une augmentation des *Firmicutes* et une diminution dans les *Proteobacteria* (29). Cette étude présente toutefois des limites d'interprétation du fait d'une

absence de groupe témoin et de description des caractéristiques des patients de l'étude, qui pourraient présenter d'autres facteurs explicatifs de dysbiose (ex : maladie inflammatoire, autres médicaments, etc.). D'ailleurs, dans le cas de la BNPV qui rapportait le bilan du microbiote intestinal, le jeune homme développant une dépression sous finastéride, prenait un traitement anti-rétroviral pour une maladie VIH. Le VIH et les antirétroviraux peuvent induire une dysbiose (30). Ce n'est pas parce qu'il y a une similarité entre les caractéristiques d'une dysbiose observée sous finastéride et celle observée dans la dépression qu'on peut faire un lien de causalité définitif. Au total, le niveau de preuve avec l'hypothèse microbiote est encore insuffisant.

F. Forces

L'un des principaux atouts de cette expertise réside dans l'exploitation détaillée des narratifs permettant d'extraire le maximum d'informations, y compris des informations non codées. Cette approche a notamment permis d'analyser finement la chronologie des effets indésirables (apparition simultanée ou séquentielle des troubles psychiatriques d'intérêt et sexuels).

L'analyse retrouve ainsi 41 cas d'effets indésirables psychiatriques d'intérêt isolés au cours d'un traitement par finastéride ce qui n'est pas classiquement retrouvé dans les publications sur les effets indésirables du finastéride. Ces dernières se focalisant pour la plupart sur les troubles psychiatriques associés aux troubles sexuels ou dans le cadre du « syndrome post-finastéride ». Quelques publications rapportent toutefois des séries de cas de troubles psychiatriques isolés sous traitement. Ainsi Altomare *et al.* décrivent 19 patients (14 hommes, 5 femmes ; âge moyen 28,16 ans +/- 7,68 SD) sur une série de 23 (18 hommes, 5 femmes) qui ont développé des troubles de l'humeur (dépression modérée à sévère) au cours d'un traitement par finastéride, 1 mg/jour par voie orale, pour l'alopecie androgénique (14). La dépression a été associée à une anxiété marquée dans certains cas, est apparue après 9 à 19 semaines de traitement par le finastéride, et s'est rapidement résorbée après l'arrêt du médicament. Deux patients ont accepté la réintroduction du médicament, et la dépression est réapparue dans les deux semaines qui ont suivi. Rahimi-Ardabili *et al.* montrent sur une cohorte de 128 hommes atteints d'alopecie androgénique auxquels avait été prescrit du finastéride (1 mg/jour) avec des augmentations significatives des scores de dépression mesurés par les échelles BDI ou HADS après 2 mois de traitement. (31)

Enfin, notre étude s'est efforcée de calculer la persistance des effets psychiatriques d'intérêt (associés ou non à des troubles sexuels ou du désir sexuel) liés au finastéride et met en évidence que ces effets peuvent être potentiellement durables voire non réversibles.

Enfin, en revenant aux narratifs, l'approche a pu révéler l'errance diagnostique dans certains cas, ainsi que la diversité des parcours de soin allant des consultations spécialisées aux hospitalisations et les différents traitements médicamenteux, y compris l'automédication ou non médicamenteux avec des compléments alimentaires.

G. Limites

1. Qualité des données

L'expertise met en évidence une informativité globalement médiocre des cas analysés. Plusieurs explications peuvent être avancées, la première est une gêne des patients à exposer de façon détaillée des troubles mentaux ou sexuels mais aussi une possible réticence de la part CRPV à retourner vers le déclarant pour aborder des questions de santé mentale ou santé sexuelle.

En outre, il a été constaté lors de l'analyse des cas, une difficulté d'obtenir des données chronologiques nettes. Les délais des cas sont souvent exprimés en « environ x mois », voire « x années » sans parfois de distinction temporelle entre les différents troubles. En effet, contrairement à d'autres effets indésirables « visibles » (tels que des effets indésirables cutanés, des effets digestifs ou encore des anomalies biologiques...), pour les troubles sexuels ou psychiatriques, il peut être plus difficile de déterminer une chronologie précise. Ces effets peuvent se développer progressivement et être influencés par des facteurs externes (stress, événements de vie), rendant leur chronologie floue. De plus, les patients peuvent ne pas rapporter immédiatement ces symptômes, introduisant alors un biais de mémorisation ce qui complique encore la reconstitution précise du début et de la durée des troubles.

Le faible pourcentage de cas confirmés médicalement pose évidemment des défis quant à la précision et à la fiabilité des informations. Les patients, bien que bien intentionnés, peuvent interpréter de manière subjective leurs

symptômes, attribuer des effets au traitement sans preuve clinique ou omettre des détails médicaux essentiels. Ceci étant, plusieurs histoires de pharmacovigilance montrent que les déclarations spontanées des patients ont parfois joué un rôle clé dans la détection de signaux de pharmacovigilance. Rappelons ici les nombreuses déclarations spontanées de patientes signalant des effets indésirables (notamment neurologiques ou psychiatriques) du dispositif intra-utérin MIRENA. Ces signalements ont contribué à l'identification d'un lien possible entre le DIU et certains effets indésirables psychiatriques (dépression, anxiété, irritabilité, etc.) et neurologiques (céphalées) jusque-là sous-estimés. Plus récemment, les vaccins contre la COVID-19 ont été associés à des saignements menstruels importants, principalement grâce aux signalements des patientes. Ce phénomène, initialement peu documenté, a été pris en compte après un afflux de témoignages directs, ce qui a conduit à des investigations.

2. Biais de sélection et sous-estimation du nombre total de cas

Le nombre de cas de troubles dépressifs inclus dans cette expertise pourrait avoir été sous-estimé, en raison de la complexité diagnostique associée à la pathologie dépressive et à la variabilité de ses manifestations cliniques. En effet, la dépression peut se manifester par des symptômes non spécifiques, tels que l'anxiété, l'insomnie ou des troubles cognitifs (tels que des perturbations de l'attention, de la concentration ou des troubles de la mémoire, parfois décrit comme un « brouillard mental »), ce qui complique le processus diagnostique. Ces symptômes associés ont été fréquemment observés dans les cas analysés, suggérant que certains cas de dépression, non diagnostiqués ou non codés de manière spécifique, pourraient avoir échappé à l'identification, en particulier dans le cadre de déclarations faites par des patients eux-mêmes, qui ne sont pas en capacité de poser eux-mêmes un diagnostic.

3. Une sous-déclaration possible

La sous-notification ne peut être écartée et cela pour plusieurs raisons.

La première est qu'il est souvent difficile d'établir un lien de causalité clair entre un médicament et un effet indésirable, surtout lorsque l'effet est éloigné de l'indication initiale du traitement. Par exemple, dans le cas du finastéride, qui est prescrit principalement pour des troubles liés à la prostate ou à la perte de cheveux (effet hormonal), l'apparition de troubles psychiatriques, tels que la dépression, peut sembler contre-intuitive.

Une autre raison est liée à la multifactorialité des troubles : les troubles psychiatriques sont souvent influencés par des facteurs environnementaux et psychologiques, rendant difficile l'attribution de l'effet au seul médicament. Par conséquent, les médecins peuvent hésiter à déclarer ces cas, craignant une absence de preuve solide ou une difficulté à établir une causalité directe.

VII/CONCLUSIONS DU CRPV RAPPORTEUR

L'expertise a révélé que plus d'un tiers des cas de troubles psychiatriques, tels que la dépression et suicidalité rapportés sous finastéride étaient isolés, sans lien évident avec d'autres symptômes notamment sexuels. Dans seulement un quart des cas, des antécédents psychiatriques ou des circonstances favorables à leur apparition pouvaient être identifiés. Lorsqu'ils étaient associés à des troubles sexuels, ces effets psychiatriques d'intérêt étaient parfois dissociés des troubles sexuels, quelques fois antérieurs aux troubles sexuels et d'évolution distincte. Les troubles psychiatriques n'étaient réversibles que dans la moitié des cas, et encore moins fréquemment en cas d'association à des troubles sexuels. De plus, il semble erroné d'attribuer les effets psychiatriques de type dépression et suicidalité uniquement aux conséquences des troubles sexuels ou à une perte de l'estime de soi, étant donné la possible dissociation temporelle entre leur apparition et leur évolution respectives. Enfin, les troubles psychiatriques, à type de dépression et comportements suicidaires, se sont révélés graves, tant par leurs séquelles que par leurs conséquences. Des tentatives de suicide, pouvant être violentes (comme on peut le voir dans la population masculine) et dans un cas d'issue fatale ont été observées.

VIII/ RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- RCP PROPECIA 1mg. Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60580369&typedoc=R>
- 2- RCP CHIBRO-PROSCAR 5 mg. Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67954321&typedoc=R>
- 3- Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):11-22.
- 4- Wei L, Lai EC, Kao-Yang YH, Walker BR, MacDonald TM, Andrew R. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 α -reductase inhibitors: population based cohort study. *BMJ*. 2019 Apr 10;365:l1204.
- 5- Traish AM. Health Risks Associated with Long-Term Finasteride and Dutasteride Use: It's Time to Sound the Alarm. *World J Mens Health*. 2020 Jul;38(3):323-337
- 6- Irwig MS. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry*. 2012 Sep;73(9):1220-3.
- 7- Pompili M, Magistri C, Maddalena S, Mellini C, Persechino S, Baldessarini RJ. Risk of Depression Associated With Finasteride Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2021 May-Jun 01;41(3):304-309
- 8- Uleri A, Cornu JN, Gobbo A, Herrmann TRW, De Nunzio C, Hashim H, Baboudjian M. Association of 5 α -Reductase Inhibitors with Depression and Suicide: A Mini Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2024 Apr 30:S2405-4569(24)00062-2
- 9- Laanani M, Weill A, Jollant F, Zureik M, Dray-Spira R. Suicidal risk associated with finasteride versus dutasteride among men treated for benign prostatic hyperplasia: nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2023 Mar 31;13(1):5308
- 10- Welk B, McArthur E, Ordon M, Anderson KK, Hayward J, Dixon S. Association of Suicidality and Depression With 5 α -Reductase Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1;177(5):683-691
- 11- Garcia-Argibay M, Hiyoshi A, Fall K, Montgomery S. Association of 5 α -Reductase Inhibitors With Dementia, Depression, and Suicide. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 1;5(12):e2248135
- 12- Ali AK, Heran BS, Etmnan M. Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy*. 2015 Jul;35(7):687-95
- 13- Nguyen DD, Marchese M, Cone EB, Paciotti M, Basaria S, Bhojani N, Trinh QD. Investigation of Suicidality and Psychological Adverse Events in Patients Treated With Finasteride. *JAMA Dermatol*. 2021 Jan 1;157(1):35-42
- 14- Altomare G, Capella GL. Depression circumstantially related to the administration of finasteride for androgenetic alopecia. *J Dermatol*. 2002 Oct;29(10):665-9
- 15- Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol*. 1999 Sep;141(3):398-405
- 16- Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Mar;15(2):137-9
- 17- Lin JH, Chen WC. Finasteride in the treatment of Taiwanese men with androgenetic alopecia: a 12-month open-label study. *Kaohsiung J Med Sci*. 2002 Aug;18(8):379-85
- 18- Barrigon ML, Cegla-Schwartzman F. Sex, Gender, and Suicidal Behavior. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;46:89-115
- 19- Mergl R, Koburger N, Heinrichs K, Székely A, Tóth MD, Coyne J, Quintão S, Arensman E, Coffey C, Maxwell M, Värnik A, van Audenhove C, McDaid D, Sarchiapone M, Schmidtke A, Genz A, Gusmão R,

- Hegerl U. What Are Reasons for the Large Gender Differences in the Lethality of Suicidal Acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0129062.
- 20- Giatti S, Diviccaro S, Cioffi L, Cosimo Melcangi R. Post-Finasteride Syndrome And Post-Ssri Sexual Dysfunction: Two Clinical Conditions Apparently Distant, But Very Close. *Front Neuroendocrinol*. 2024 Jan;72:101114
 - 21- Saengmearnuparp T, Lojanapiwat B, Chattipakorn N, Chattipakorn S. The connection of 5-alpha reductase inhibitors to the development of depression. *Biomed Pharmacother*. 2021 Nov;143:112100
 - 22- Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, Guidotti A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 17;95(6):3239-44.
 - 23- Pinna G, Costa E, Guidotti A. SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(1):24-30
 - 24- Giatti S, Foglio B, Romano S, Pesaresi M, Panzica G, Garcia-Segura LM, Caruso D, Melcangi RC. Effects of Subchronic Finasteride Treatment and Withdrawal on Neuroactive Steroid Levels and Their Receptors in the Male Rat Brain. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):746-57
 - 25- Dušková M, Hill M, Stárka L. The influence of low dose finasteride, a type II 5 α -reductase inhibitor, on circulating neuroactive steroids. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010 Jan 1;1(2):95-102
 - 26- Melcangi RC, Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Calabrese D, Piazza F, Cavaletti G. Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *J Sex Med*. 2013 Oct;10(10):2598-603
 - 27- Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023 Apr;90:104527
 - 28- Diviccaro S, Giatti S, Borgo F, Barcella M, Borghi E, Trejo JL, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Treatment of male rats with finasteride, an inhibitor of 5alpha-reductase enzyme, induces long-lasting effects on depressive-like behavior, hippocampal neurogenesis, neuroinflammation and gut microbiota composition. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Jan;99:206-215
 - 29- Borgo F, Macandog AD, Diviccaro S, Falvo E, Giatti S, Cavaletti G, Melcangi RC. Alterations of gut microbiota composition in post-finasteride patients: a pilot study. *J Endocrinol Invest*. 2021 Jun;44(6):1263-1273
 - 30- Gáspár Z, Nagavci B, Szabó BG, Lakatos B. Gut Microbiome Alteration in HIV/AIDS and the Role of Antiretroviral Therapy-A Scoping Review. *Microorganisms*. 2024 Nov 1;12(11):2221.
 - 31- Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol*. 2006 Oct 7;6:7.

ANNEXES

Listing des cas de la BNPV pour anonymisation

Numéro BNPV	Numéro du cas dans le rapport
██████████	F1
██████████	F2
██████████	F3
██████████	F4
██████████	F5
██████████	F6
██████████	F7
██████████	F8
██████████	F9
██████████	F10
██████████	F11
██████████	F12
██████████	F13
██████████	F14
██████████	F15
██████████	F16
██████████	F17
██████████	F18
██████████	F19