

Les phtalates dans les 5-AAS :

Orienter le choix thérapeutique et minimiser les risques



Geoffrey C. Nguyen, M.D., Ph.D.,
est professeur
de médecine adjoint au
Centre for Inflammatory
Bowel Disease du Mount
Sinai Hospital, Université
de Toronto, Toronto
(Ontario).

Résumé

Les 5-aminosalicylates (5-AAS) représentent le traitement de première intention pour les patients atteints de colite ulcéreuse (CU) légère à modérée, en raison de leur efficacité prouvée et de leur profil d'innocuité, même pour les femmes enceintes. Cependant, une préparation de 5-AAS possède un revêtement contenant du phtalate de dibutyle (DBP). Bien que, chez les rongeurs, le DBP puisse entraîner des troubles du développement reproducteur et d'autres anomalies congénitales in utero, on ne sait pas si le DBP provoque des anomalies foetales importantes sur le plan physiologique chez les humains. La Federal Drug Administration a modifié la classification des 5-AAS contenant du DBP en les faisant passer de la classe B à la classe C durant la grossesse, afin de refléter le degré plus grand d'incertitude concernant l'effet du DBP chez les humains. Le message le plus important destiné aux femmes enceintes atteintes de CU consiste à prendre les médicaments contre la CU afin d'empêcher une rechute de la maladie, qui pourrait entraîner le plus d'effets indésirables sur la grossesse. Cependant, les médecins doivent discuter avec les jeunes femmes prenant des 5-AAS contenant du DBP des bienfaits et des risques de prendre une autre préparation de 5-AAS sans DBP.

Mots clés : phtalates, 5-aminosalicylate, colite ulcéreuse, phtalate de dibutyle, grossesse

La colite ulcéreuse (CU) est une maladie chronique récidivante provoquant une inflammation du côlon qui pourrait détériorer la qualité de vie de manière considérable et entraîner une colectomie pour près d'un tiers des patients. Les objectifs du traitement médical sont d'obtenir et de maintenir une

rémission clinique et d'empêcher la survenue de complications à long terme dues à une maladie de longue date. Les 5-aminosalicylates représentent le traitement de première intention pour la CU légère à modérée en raison de leur excellent profil d'innocuité, y compris pour les femmes enceintes¹. Il existe

plusieurs préparations de 5-AAS qui permettent à la molécule de se libérer à différents niveaux du tractus gastro-intestinal (Figure 1). L'un de

LES 5-AMINOSALICYLATES (5-AAS) REPRÉSENTENT LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION POUR LA CU LÉGÈRE À MODÉ- RÉE EN RAISON DE LEUR EXCELLENT PROFIL D'INNOCUITÉ, MÊME PENDANT LA GROSSESSE.

ces mécanismes de libération dépend d'un pH de 7,0, ce qui garantit que la libération s'effectue principalement dans le côlon, pour le maximum d'efficacité pour la CU. Une telle préparation, dont le nom commercial est Asacol, utilise un enrobage entérosoluble de type Eudragit-S, qui contient également du phtalate de dibutyle (DBP)². L'utilisation des phtalates en tant qu'excipients (vecteurs inertes des ingrédients actifs d'un médicament) fut récemment l'objet d'un examen approfondi, car certains phtalates pourraient être associés à une toxicité endocrinienne et reproductive.

Les phtalates sont des plastifiants qui sont utilisés pour augmenter la souplesse, la transparence et la durabilité des plastiques³. Omniprésents, on les trouve dans les produits d'hygiène et de beauté, les emballages, les médicaments, les tubulures et le matériel médical, les colles et les peintures, les jouets en plastique, ainsi que dans un grand nombre de produits ménagers comme les revêtements pour siège en vinyle, les rideaux de douche, les récipients

alimentaires, les produits de nettoyage et les revêtements de sol. Puisque ces produits chimiques ne sont pas liés par covalence, ils passent facilement dans les aliments et dans l'environnement. La majorité de la population américaine testée par les Centers for Disease Control présente des taux mesurables de phtalates dans les urines, suite à une ingestion, une inhalation et — plus rarement — une absorption cutanée de ces molécules. Les É.-U. ont interdit l'utilisation de certains phtalates (phtalate de dibutyle [DBP], phtalate de di-2-éthylhexyle [DEHP] et phtalate de benzyle et de butyle [BBP] dans les jouets d'enfants, tandis que l'Europe en a interdit l'utilisation dans les cosmétiques.

Les études menées sur les animaux ont montré que certains phtalates, y compris le DEHP, le DBP et le BBP, ont été associés à des anomalies graves et irréversibles du développement reproducteur foetal, notamment chez les fœtus de sexe masculin. Le DBP est le phtalate le plus pertinent pour les patients atteints de CU. Des études menées chez les rats ont montré qu'une exposition in utero à des doses de DBP de près de 17 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez les humains, en fonction de la surface corporelle, était associée à une perturbation du développement reproducteur androgénodépendant chez la descendance mâle. En cas d'exposition à des doses plus importantes de DBP (84 fois supérieures aux doses humaines), on a observé une cryptorchidie, un hypospadias, des lésions testiculaires, une atrophie ou une agénésie des organes sexuels



Points clés

Les 5-amino-salicylates permettent de traiter efficacement la colite ulcéreuse légère à modérée et sont généralement considérés comme sans danger, même pour les femmes enceintes.

accessoires, une diminution de la production de sperme et une diminution de la distance ano-génitale. Des anomalies congénitales, comme un bec de lièvre et des anomalies du squelette, étaient présentes chez des rats exposés à des doses plus de 100 fois supérieures aux doses recommandées chez les humains².

On ne sait toujours pas si les phtalates entraînent des effets nuisibles sur le développement reproducteur de l'être humain semblables à ceux observés chez les rats. Plusieurs études ont montré une association entre une exposition in utero aux phtalates, mesurée en évaluant le taux de métabolites dans les urines, et une diminution de la distance ano-génitale chez les fœtus de sexe masculin^{4,5}. La distance ano-génitale, qui sert d'indicateur de l'exposition androgénique intrautérine, est souvent mesurée dans les études de toxicité pour la reproduction. Des études ont également signalé une diminution de la largeur et de la longueur du pénis suite à une exposition plus importante aux phtalates⁶. Cependant, la signification clinique et les implications de ces variations physiques n'ont pas été déterminées. Une étude a montré une relation inverse entre l'exposition aux phtalates et le degré de descente testiculaire, bien qu'une cryptorchidie n'ait pas été associée à des taux plus élevés de phtalates chez les humains. Une série d'études suggère également que des expositions à plusieurs phtalates pourraient conduire à une faible concentration et motilité des spermatozoïdes chez les hommes venant consulter dans des cliniques spécialisées dans le traite-

ment de la stérilité⁷⁻⁹. Cependant, ces résultats n'ont pas été observés dans la population générale.

Même si on dispose de don-

IL EXISTE PLUSIEURS PRÉPARATIONS DE 5-AAS QUI PERMETTENT À LA MOLÉCULE DE SE LIBÉRER À DIFFÉRENTS NIVEAUX DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL.

nées probantes limitées sur un lien potentiel entre l'exposition à certains phtalates et l'apparition de troubles de la reproduction, il n'existe pas de preuves irréfutables que l'administration d'Asacol aux doses recommandées entraîne des anomalies congénitales importantes sur le plan physiologique. Il semble que l'ingestion de 5-AAS à enrobage de type Eudragit-S pourrait entraîner l'absorption d'une dose notable de DBP. Une étude américaine a évalué six individus prenant des 5-AAS et trouvé qu'ils avaient un taux de métabolites de DBP 50 fois plus important que celui de personnes ne prenant pas de 5-AAS¹⁰. Un tiers de ces individus avait des taux excédant la dose maximale limite recommandée par la FDA. En raison des effets potentiels des 5-AAS sur le développement reproducteur des fœtus mâles, il faut accorder une attention particulière aux femmes enceintes lors de la prescription d'un 5-AAS. Malgré le risque potentiel, des études prospectives et rétrospectives menées auprès de plus de 600 femmes prenant un 5-AAS, non limité à l'Asacol,



Points clés

Le revêtement de certaines préparations de 5-AAS contient du phtalate de dibutyle (DBP), qui est associé à des anomalies congénitales et du développement chez les rongeurs.

n'ont pas mis en évidence une augmentation du nombre d'anomalies congénitales par rapport à la population générale¹¹. D'après les données disponibles, la FDA a classé l'Asacol dans la catégorie de médicaments de la classe C durant la grossesse, ce qui reflète les effets indésirables observés chez l'animal, mais non prouvés chez l'homme. Il est important de souligner que les médicaments de la classe C peuvent s'utiliser pendant la grossesse, lorsque les bienfaits sont supérieurs aux risques potentiels².

La plupart des gastroentérologues s'entendent pour dire que l'utilisation d'un médicament de classe C qui permet d'obtenir une rémission de la CU ou de la maintenir pendant la grossesse compense largement les risques associés à un tel médicament. Cependant, la déci-

sion d'utiliser Asacol doit également tenir compte du fait que d'autres 5-AAS continuent de faire partie de la classe B, une catégorie de risque plus faible (Tableau 1). Il faut noter qu'en mars 2010, la FDA a publié la version préliminaire d'une prise de position, dans laquelle il a recommandé la substitution des vecteurs inactifs contenant du DBP et du DEHP dans les médicaments sur ordonnance ou en vente libre¹². Salofalk est une autre préparation de 5-AAS, à libération différée (dans le côlon) dépendante du pH, à enrobage de type Eudragit-L, sans DBP. Le Mesavant, qui se libère lui aussi principalement dans le côlon, a fait preuve d'une efficacité semblable à celle de l'Asacol pour obtenir et maintenir une rémission^{13,14}. Il existe donc d'autres préparations de 5-AAS qui sont aussi efficaces que l'Asacol,

Tableau 1. Renseignements importants à communiquer à votre patiente enceinte

L'Asacol fait partie des médicaments de la classe C durant la grossesse, ce qui signifie qu'une patiente peut continuer à prendre ce médicament si les bienfaits sont supérieurs aux risques.

Ce médicament possède un enrobage entérosoluble contenant du phtalate de dibutyle (DBP).

Des études menées sur les animaux à des doses supraphysiologiques ont montré que le DBP pourrait être associé à des anomalies congénitales et du développement.

Le DBP est associé à des signes de perturbation endocrinienne chez les humains (fœtus de sexe masculin), mais on ne connaît pas l'importance de ces observations sur le plan clinique.

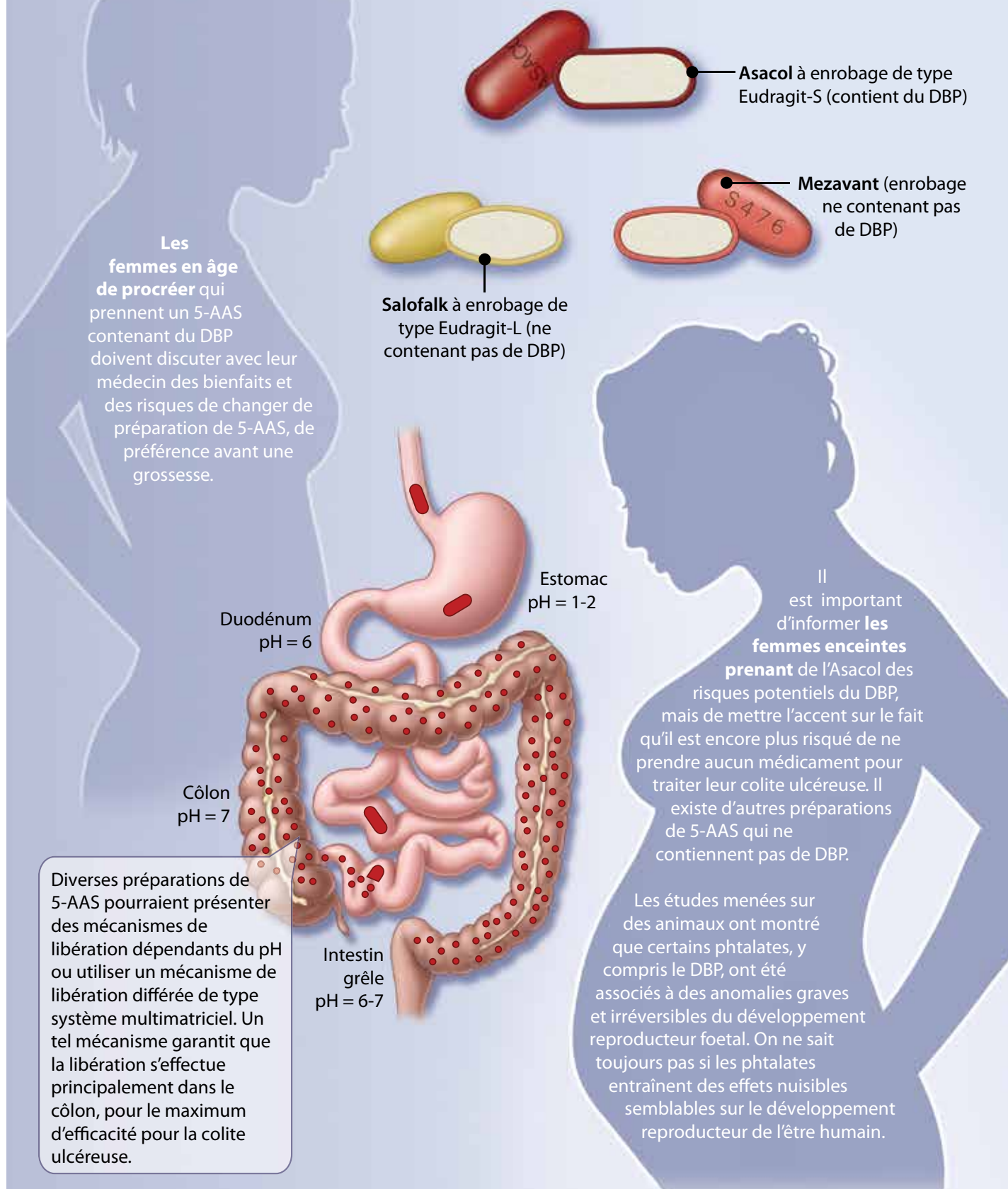
Il existe d'autres préparations de 5-AAS qui ne contiennent pas de DBP.

C'est le contrôle de la CU qui a le plus d'impact sur l'issue de la grossesse.

Ce qu'il faut retenir, c'est qu'il faut prendre des médicaments pour empêcher une rechute.

Figure 1 :

Traitement de la colite ulcéreuse avec des 5-AAS





Points clés

Les 5-aminosalicylates permettent de traiter efficacement la colite ulcéreuse légère à modérée et sont généralement considérés comme sans danger, même pour les femmes enceintes.

Le revêtement de certaines préparations de 5-AAS contient du phtalate de dibutyle (DBP), qui est associé à des anomalies congénitales et du développement chez les rongeurs.

Bien que les phtalates aient été associés à des signes d'une diminution de la masculinisation chez les fœtus mâles, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour prouver qu'ils entraînent d'importants effets nocifs.

Plusieurs préparations de 5-AAS ne contiennent pas de DBP.

L'Asacol, qui contient du DBP, figure dans la catégorie de médicaments de la classe C durant la grossesse, tandis que les autres 5-AAS font partie de la classe B durant la grossesse.



Points clés

Bien que les phtalates aient été associés à des signes d'une diminution de la masculinisation chez les fœtus mâles, on ne dispose pas de preuves suffisantes pour prouver qu'ils entraînent d'importants effets nocifs.

mais qui ne sont pas associées aux préoccupations en matière de sécurité entourant le DBP.

Quelles sont donc les implications pour le traitement de la CU légère à modérée chez les femmes enceintes? Étant donné qu'il existe plusieurs préparations de 5-AAS, il faut prescrire aux femmes enceintes atteintes de CU qui démarrent un traitement par 5-AAS une préparation sans DBP. La grande question clinique est peut-être de savoir si une femme enceinte déjà en rémission sous traitement par Asacol doit changer de 5-AAS. Le changement de 5-AAS entraîne un risque théorique : il pourrait provoquer une poussée de la maladie, particulièrement nuisible à la mère et au fœtus durant la grossesse. Ce risque de rechute, que certains d'entre nous ont noté de façon anecdotique, doit être évalué par rapport au danger potentiel du DBP pour le fœtus, même si ce danger n'est pas suffisamment prouvé. Une telle décision doit se prendre de façon individuelle, après avoir expliqué de manière claire les

risques et les bienfaits de continuer l'Asacol ou de changer de préparation de 5-AAS. Les renseignements importants à communiquer à une patiente enceinte prenant de l'Asacol sont présentés dans le tableau 1.

Une enquête réalisée auprès de femmes enceintes atteintes d'une CU a montré que la grande majorité d'entre elles se préoccupent des effets nuisibles que les médicaments contre la CU pourraient avoir sur leur fœtus et se demandent s'ils peuvent entraîner des anomalies congénitales¹⁵. Seulement un cinquième d'entre elles s'inquiétait à juste titre du fait qu'une CU évolutive pourrait être associée à une mauvaise issue de la grossesse. La plupart des femmes ont déclaré être prêtes à arrêter leur traitement médicamenteux et à subir les symptômes de CU, si cela entraîne moins de risques pour le fœtus. Ce qui est déconcertant, c'est que près du tiers des femmes ayant pris moins de médicaments ou ayant arrêté leur traitement ne l'ont pas dit à leurs médecins. La plupart considèrent qu'un traitement de



Informations cliniques importantes

Il faut bien expliquer aux femmes enceintes à quel point il est important qu'elles prennent leurs médicaments contre leur colite ulcéreuse (CU), car cela a de fortes répercussions non seulement sur leur santé, mais également sur celle de leur fœtus.

Les femmes en âge de procréer qui prennent des 5-AAS contenant du DBP devraient discuter avec leur médecin des bienfaits et des risques de changer de préparation de 5-AAS, de préférence avant une grossesse.

secours par 5-AAS lors d'une rechute est une stratégie thérapeutique plus sûre que la thérapie d'entretien. Un grand nombre de femmes ont signalé avoir arrêté leur traitement médicamenteux traditionnel en faveur de thérapies « biologiques » ou « à base d'herbes médicinales », parce qu'elles les jugent plus sûres. De plus, leur respect du traitement médicamenteux traditionnel de la CU dépend plus de leur famille, de leurs amis et des renseignements figurant sur les notices de médicaments que de l'assurance de leurs médecins. Cette enquête implique surtout qu'il faut éduquer les femmes enceintes atteintes de CU sur le fait qu'une maladie évolutive est probablement le facteur le plus important de problèmes durant la grossesse. De plus, l'enquête nous indique que l'idée que se font les femmes enceintes de l'aspect nuisible des médicaments est un élément important de non respect du traitement.

Par le passé, nous avons toujours été très confiants et rassuré les femmes enceintes sur le fait qu'une thérapie par 5-AAS est sans danger. Même si les effets nuisibles du DBP chez les humains ne sont pas forcément bien démontrés, le simple fait de percevoir un danger peut suffire

pour qu'une femme enceinte arrête son traitement médicamenteux.

Il est important de bien préciser aux femmes enceintes que le profil d'innocuité ne change pas pour les autres préparations de 5-AAS ne contenant pas de DBP.

Une discussion sur les risques et les bienfaits d'un traitement médicamenteux peut s'avérer intense sur le plan émotionnel durant la grossesse. L'idéal serait donc d'avoir une telle conversation avant la grossesse avec les femmes en âge de procréer. Pour cette catégorie de femmes, il est raisonnable d'éviter les préparations de 5-AAS contenant du DBP afin d'éviter d'avoir à choisir entre continuer le même traitement ou changer de type de 5-AAS si elles tombent enceintes. Pour les femmes en âge de procréer et prenant de l'Asacol, il peut être prudent de commencer à discuter du risque de l'exposition au DBP en cas de grossesse. Bien que le changement de préparation de 5-AAS entraîne un faible risque potentiel de rechute, il est préférable de courir ce risque avant la grossesse.

Malgré l'examen récent de plus en plus scrupuleux des préparations de 5-AAS contenant du DBP, il faut rappeler aux patients que les



Points clés

Plusieurs préparations de 5-AAS ne contiennent pas de DBP.

médicaments de la classe 5-AAS sont efficaces pour obtenir et maintenir une rémission. L'innocuité des 5-AAS autres que l'Asacol ne change pas. Il est important d'informer les femmes enceintes prenant de l'Asacol des risques potentiels du DBP, mais de mettre également l'accent sur le fait qu'il est encore plus risqué de ne prendre aucun médicament, et qu'il existe des préparations de 5-AAS ne contenant pas de DBP.

Aucun intérêt financier concurrent déclaré.

Références

1. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.
2. Warner Chilcott. Asacol full prescribing information. Rockaway (NJ): Warner Chilcott; <http://www.asacolhd.com/pdfs/AsacolHDPrescribingInfo.pdf>. Accessed July 12, 2012.
3. Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2011;24:115-41.
4. Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1056-61.
5. Huang PC, Kuo PL, Chou YY, et al. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009;35:14-20.
6. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008;108:177-84.
7. Hauser R, Meeker JD, Singh NP, et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 2007;22:688-95.
8. Duty SM, Singh NP, Silva MJ, et al. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect* 2003;111:1164-9.
9. Zhang YH, Zheng LX, Chen BH. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. *Biomed Environ Sci* 2006;19:205-9.
10. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009;117:185-9.
11. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008;25:271-5.
12. US Food and Drug Administration. Guidance for industry limiting the use of certain phthalates as excipients in CDER-regulated products. Silver Spring (MD): The Administration, 2012; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM294086.pdf>. Accessed July 12, 2012.
13. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
14. Prantera C, Kohn A, Campieri M, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:908-18.
15. Mountfield RE, Prosser R, Bampton P, et al. Pregnancy and IBD treatment: this challenging interplay from a patients' perspective. *J Crohns Colitis* 2010;4:176-82.



Points clés

L'Asacol, qui contient du DBP, figure dans la catégorie de médicaments de la classe C durant la grossesse, tandis que les autres 5-AAS font partie de la classe B durant la grossesse.