

Prévention des Malformations du Tube Neural par la prise d'acide Folique (Vitamine B9)

Editeur : Dr JOURNEL Hubert
Génétique Médicale Vannes (France – 56)
Associations Spina Breizh-FFASB
Dernière version le 06 Décembre 2001
Courriel : hubert.journal@ch-bretagne-atlantique.fr

Préambule : Les recommandations données ici sont établies à partir de la littérature internationale et des recommandations des sociétés savantes du monde entier. Elles tiennent compte des particularités de la France (disponibilité des produits, habitudes). Toute prescription doit s'accompagner d'un dialogue avec le médecin généraliste ou spécialiste et doit tenir compte des spécificités de chaque femme désirant débiter une grossesse. Les modifications légales concernant la prescription, les produits utilisées ou les remboursements peuvent survenir sans avoir été mis à jour en temps réel sur ce texte. Nous incitons donc à une certaine prudence dans l'adaptation de ces recommandations à chacune des femmes. Enfin la philosophie de la prévention consiste à permettre un développement fœtal normal. Elle est tout en contraste avec les difficultés rencontrées par les couples lors d'un diagnostic prénatal ou ayant un enfant atteint. On parlera ici dans ces circonstances d'«antécédent de Malformation du Tube Neural (MTN)»

INTRODUCTION

L'acide Folique, ou vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble appartenant au groupe des folates, composés organiques synthétisés par les plantes et les micro-organismes et non par l'homme. La première pathologie liée à la carence en Acide Folique décrite chez l'homme a été l'Anémie mégaloblastique. Depuis 1966 un lien avec la survenue de DFTN a été établi. Des programmes de recherche sont entrepris pour comprendre le rôle exact des folates. Des programmes de prévention sont en cours ou à l'étude depuis 1992 dans la plupart des pays occidentaux. Enfin de manière plus récente, on pense que l'acide folique pourrait jouer un rôle préventif dans la survenue des maladies cardiovasculaires en modulant l'Hyper-Homocystéinémie.

Plan du site :

Recommandations

[Principes de Base](#)
[Doses selon les antécédents](#)
[Dans la pratique...](#)
[Limites et Particularités](#)
[Produits Disponibles](#)
[Références](#)

Rôle et place de l'Acide Folique

[Données biochimiques](#)
[Apports et Besoins](#)
[Histoire de la prévention](#)

Les Malformations du Tube Neural

[Anatomie, Fœtologie et Etiologie](#)
[Risques de Base des MTN](#)
[Coût de ces anomalies](#)

[Sites à Visiter](#) (cf Références)

Recommandations :

Recommandations : PRINCIPES de BASE:

- 1- La prévention des risques de Malformations du Tube Neural (Anencéphalie et Spina Bifida principalement) est la seule prévention traitée ici.
- 2- Ces recommandations ne sont pas universelles et nous déconseillons l'automédication.
- 3- Ces recommandations concernent toutes les grossesses sans exception.
- 4- Il n'est pas utile de faire auparavant, pendant ou après la prise, des dosages sériques ou érythrocytaires d'acide folique, ni une numération-formule sanguine.
- 5- Il n'est pas utile de connaître le statut génétique du polymorphisme de MTHFR.
- 6- La prise de produits à visée préventive doit débuter au mieux deux mois avant la conception.
- 7- La prise de produits à visée préventive doit se poursuivre un mois après la conception.
- 8- La poursuite de la prise de produits au delà de un mois après la conception n'a pas d'utilité préventive mais peut faire l'objet d'une prescription par le médecin traitant pour d'autres motifs et à des doses différentes. La supplémentation à visée préventive doit être considérée comme une optimisation des réserves et non comme le traitement d'une carence. Même remarque pour la fin de grossesse.
- 9- Les conditions 2 et 3 peuvent être considérées comme optimales mais la prise de produit 15 jours avant la conception jusqu'à 28 jours après la conception est très probablement « presque aussi » efficace.
- 10- Les doses conseillées varient selon l'existence ou l'absence d'antécédents de MTN
- 11- En l'état actuel de nos connaissances, seul l'acide folique a montré son potentiel préventif. L'association à des « supplémentation multi-vitaminée » est possible.
- 12- La régularité de la prise est au mieux journalière, mais rien n'indique qu'une prise moins régulière sera moins efficace. La bio-disponibilité de l'acide folique est encore mal connue dans ce contexte.
- 13- La surveillance de la grossesse par échographie ou d'autres moyens (biochimie) tiendra compte des risques de base du couple et non des risques après prévention.

[Retour 1°Page](#)

Recommandations, Doses selon les antécédents

- 1- **Toute grossesse, absence d'antécédent**
 - a. On recommande la dose de 0,4 mg par jour d'apport d'acide folique
 - b. Aucun autre produit n'est actuellement recommandé de manière associée
- 2- **Antécédents familiaux de MTN**
 - a. On recommande la dose de 4 mg par jour d'apport d'acide folique
 - b. Aucun autre produit n'est actuellement recommandé de manière associée
- 3- **Antécédents personnels de MTN**
 - a. On recommande la dose de 4 mg par jour d'apport d'acide folique
 - b. Aucun autre produit n'est actuellement recommandé de manière associée
- 4- **Prise d'Acide Valproïque (Dépakine[®]), de Carmabazépine (Tégréto[®])**
 - a. On recommande la dose de 4 mg par jour d'apport d'acide folique
 - b. Aucun autre produit n'est actuellement recommandé de manière associée
 - c. On recommande de consulter un neurologue pour optimiser le traitement (diminution du nombre d'antiépileptique et des doses) si cela est possible.
 - d. On étend cette recommandation « par défaut » à toute prise d'antiépileptique.

[Retour 1°Page](#)

Recommandations, dans la pratique...

Quels que soient les antécédents, ces doses peuvent être atteintes par des régimes appropriés si la femme le souhaite. Actuellement nous recommandons dans ce choix l'aide de diététiciennes.

L'utilisation de « produits médicamenteux » reste la solution la plus simple à mettre en œuvre. En l'absence de produits directement « manufacturé » correspondant aux recommandations ci-dessus, un certain pragmatisme s'impose (en gras, nos préférences) :

1- 0,4 mg par jour « correspondent » à

- a. **2 comprimés à 0,2 mg par jour** (dose respectée)
- b. 1 comprimé à 0,4 mg par jour (dose respectée, pas de produit)
- c. 1 comprimé à 5 mg par 15 jours (dose respectée, délai trop élevé entre 2 prises)
- d. **1 comprimé à 5 mg une fois par semaine** (dose double, délai raisonnable entre 2 prises)

2- 4 mg par jour « correspondent » à

- a. 1 comprimé à 4 mg par jour (dose respectée, pas de produit)
- b. **1 comprimé à 5 mg par jour, 5 jours sur 7** (dose respectée)

Le suivi thérapeutique doit vérifier l'absence de prescription parallèle (auto-prescription ou coexistence thérapeutique). Après le début de grossesse, l'apport vitaminique peut continuer au delà de 28 jours après la conception si le besoin existe. En cas d'attente de grossesse au delà de 2 mois, il faut savoir convaincre de l'utilité de la poursuite de cette prévention autant que nécessaire, c'est à dire jusqu'à confirmation d'une grossesse. En cas de protocole mis à mal (arrêt intempestif, durée trop court...), il convient de savoir rassurer. Enfin toujours assurer un suivi complet de la grossesse.

[Retour 1°Page](#)

Limites et Particularités

- 1- La prévention recommandée ici n'est ni obligatoire, ni efficace à 100%. Elle continue à faire l'objet de débats médicaux et de recherches.
- 2- La prise de produits à visée préventifs n'est d'aucune utilité prouvée si elle débute après la conception, et encore moins au delà de 28 jours.
- 3- De nombreux produits comportent de l'acide folique et toute auto- ou multi-prescription doit en tenir compte.
- 4- La même prévention serait également utile pour diminuer le risque de malformations oro-faciales (fentes palatines) ou cardiaques.
- 5- On incitera à cette prévention les couples ayant eu un antécédent de MTN dont l'étiologie serait rapportée à une cause connue (maladie génétique ou chromosomique).
- 6- Les recommandations régulièrement publiées en France parlent de 0,1 à 0,2 mg jour, alors que les anglo-saxons insistent pour donner des recommandations entre 0,4 à 0,8 mg jour. Nous optons nettement pour ces dernières recommandations, basées sur des études préventives et fondamentales nombreuses.
- 7- Le risque de « masquer » une anémie pernicieuse par l'ajout de telles doses de folates n'a jamais été démontré.
- 8- Le risque de pathologie tératogènes à ces doses, voire même lorsqu'elles sont largement dépassées, n'a jamais été démontré.
- 9- Les effets d'une prise pré et péri-conceptionnelle d'acide folique n'a pas démontré un impact sur la durée de grossesse, le poids de naissance du bébé, et le taux de prématurité. (Contrairement à une prise en fin de grossesse).
- 10- Les produits multi-vitaminiques n'ont pas prouvé leur supériorité dans la prévention des MTN.
- 11- Le choix entre acide folique et acide folinique n'est pas tranché ni pris en compte actuellement. On considère ces produits comme équivalents.

Produits Disponibles (liste non limitative)

Acide Folique CCD“ : Acide Folique seul : Boîtes de 90 cp à 0,20 mg d'acide folique. AMM pour la prévention

OLOGOBS“ : Multi-vitamines et Oligo-éléments : Boîtes de 10 cp comportant 0,20 mg d'acide folique.

GESTARELLE“: Multi-vitamines et Oligo-éléments : Boîtes de 10 capsules comportant 0,20 mg d'acide folique. Coût total : 00FF (00 €), Coût journalier : 00FF

SPECIAFOLDINE“ : Comprimés à 5 mg d'acide folique ; Boîtes de 20 cp à 5 mg d'acide folique

LEDERFOLINE“ : Comprimés à 5 mg d'acide folinique Boîtes de 30 cp à 5 mg d'acide folinique

OSFOLATE“ : Gélule à 5 mg d'acide folinique

Recommandations, Références

Liens (en Français)

Communiqué du Ministère de la Santé, publié à l'occasion du congrès de la Fédération Internationale à Toulouse 31 Août 2001 : [Accès au site](#)

GynWeb: [Accès au site](#)

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français : [Accès au site](#)

Santé Canada : [Accès au site](#)

Ontario Prevention Clearinghouse (Canada) : [Accès au site](#)

Société Canadienne de Pédiatrie: [Accès au site](#)

Canadian Medical Association Journal : [Accès au site](#)

Orphanet : [Accès au site](#)

Lectures

Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie **Acide Folique et Grossesse** Arch. Pédiatr. 1995 : 2 ; 173-181

BEH 1996 Prévention du Spina Bifida par l'acide Folique [Accès au site](#)

BEH 2000 Prévention Primaire des anomalies de fermeture du tube neural par supplémentation periconceptionnelle en acide folique [Accès au site](#)

Quelques données : 1- Les Malformations du Tube Neural

Anatomie, Fœtologie et Etiologie

- a- La **fermeture du tube neural** survient entre le 22^e et le 29^e jour après la conception chez l'embryon humain. On sait aujourd'hui que la fermeture se fait par **multi-points**, correspondant aux différents niveaux observés de Malformation du Tube Neural. Certains de ces sites de fermetures sont génétiquement contrôlés. Les anomalies du tube neural sont des malformations congénitales qui surviennent si le tube neural ne se

referme pas complètement. Son ouverture à l'extrémité céphalique donne une Anencéphalie alors qu'à l'extrémité caudale elle donne un Spina Bifida. Dans ce cas on distingue les formes s'accompagnant de hernies de moelle épinière (myéломéningocèle) de celles qui ne concernent que les méninges (méningocèles).

b- L'Epidémiologie nous a appris qu'il existe des **facteurs maternels favorisant** la survenue de DFTN: Acide Valproïque (Dépakine[®]), Hyperthermie, Gemellité, des **facteurs Foetaux**: déséquilibre du Sex-Ratio avec plus de filles, des **Facteurs génétiques** épidémiologiques (augmentation du risque avec le nombre de cas de récurrence dans la même famille)

c- Les **complications** : L'Anencéphalie est compatible avec la grossesse mais incompatible avec une survie prolongée au delà de quelques jours. Le Spina Bifida entraîne principalement des complications neurologiques (Hydrocéphalie, malformation d'Arnold-Chiari, paraplégie) et des incontinences urinaires et digestives. Mais ces complications peuvent être elle-mêmes à l'origine d'autres complications (infectieuses, allergiques, orthopédiques). Au total, il s'agit d'une malformation aux conséquences multiples.

d- L'étiologie. On distinguera :

1. les origines chromosomiques (Trisomie 18, Triploïdies), rarement compatibles avec la vie.
2. Les origines génétiques moléculaires (gène ZIC 3, Pax3, Pax6, Hox2 dont on a retrouvé une ou plusieurs mutations dans certaines familles) sont en cours de démembrement.
3. Les origines toxiques (Acide Valproïque)
4. Les carences en vitamines et/ou modifications du métabolisme de l'acide folique (rôle du polymorphisme de MTHFR ?).

Mais dans l'immense majorité des cas, aucune cause n'est retrouvée.

e- Le **dépistage anténatal** est possible et permet par l'échographie de dépister 90 à 98% des cas, entre 12 SA et le terme. On peut s'aider du dosage sérique d'alpha-foetoprotéine couplé au triple test. Le traitement in utéro pour le Spina Bifida ne paraît pas raisonnable actuellement. Dans le cadre de la loi française, une IVG pour pathologie fœtale peut être proposée dans les formes graves, mais il est important de s'acharner à rechercher l'éventuelle absence de complication associée pour éventuellement rassurer les couples quand cela est possible. Outre les problèmes éthiques et les problèmes du coût du dépistage, l'impact physique et physiologique des IVG impose de rechercher une autre prévention.

[Retour 1^oPage](#)

Risques de Base des Malformations du Tube Neural

La survenue ou la récurrence s'entendent indifféremment pour le Spina-Bifida et pour l'Anencéphalie, quelque soit le sexe fœtal.

Dans la population générale : le risque de survenue se situe entre 1,2 et 1,6 pour 1000 grossesses en Bretagne et 0,5 à 1 pour 1000 dans le reste de la France.

Après un antécédent familial : le risque se situe autour de 3 pour 1000

Après un antécédent personnel : le risque se situe autour de 3 pour 100,

Au total, ces malformations sont parmi les plus fréquentes et les plus graves, après les malformations cardiaques.

Coût de ces malformations

Au Canada, 1,7 millions de dollars par an après la naissance.

Quelques données : 2- Rôle et place de l'Acide Folique

Quelques données biochimiques :

L'Acide Folique ou Acide Ptéroïlglutamique est le composé de base des Folates. Il résulte de l'association d'acide ptéroïque et d'acide glutamique. A l'état naturel l'Acide Folique se trouve sous la forme de polyglutamates. Les Folates se trouvent dans de nombreux aliments. Ils sont détruits par la chaleur, l'acidité, la lumière, et l'oxydation. L'absorption intestinale est élevée (60-90%), jéjunale principalement mais non exclusivement, et active après réduction des polyglutamates en monoglutamates par des déconjugases spécifiques de la bordure en brosse. Certaines substances (?) (tomates, oranges) empêchent cette réduction. Il existe un cycle entéro-hépatique important; le stockage est hépatique, médullaire, et les réserves sont faibles. Les folates circulent essentiellement sous forme de MéthylTetraHydroFolates (MTHF). Ils sont faiblement liés à des protéines non spécifiques: ainsi la FABP "folic acid binding protein" a une grande affinité pour les folates oxydés et les oriente vers le foie. L'entrée dans la cellule dépend d'un système de transport spécifique. Dans la cellule, les folates sont transformés en PolyGlutamates grâce à une déméthylation (vit B12 dépendante). Ensuite survient la réduction par une déhydrofolate réductase aboutissant à la synthèse de DiHydroFolates et surtout de TétrahydroFolates. Cette étape est inhibée par le Méthotrexate et d'autres analogues de l'acide folique.

L'activité physiologique est réservée aux composés réduits DiHydroFolates ou TétrahydroFolates. Cette vitamine est principalement utile dans la division cellulaire et la Synthèse protéique et sert de co-Enzyme à des réactions de transport de carbone, à l'interconversion de certains Acides Aminés (glycine, méthionine), à la Synthèse des Purines et Pyrimidines (Acides Nucléiques). Enfin elle est utilisée dans la dégradation de l'Histidine et la méthylation des Amines biologiques aboutissant à la synthèse des neurotransmetteurs.

La Carence entraîne la diminution de la division cellulaire, altère la synthèse protéique. Elle aura des effets d'autant plus marqués que le sujet est en croissance et le tissu en renouvellement rapide (hématopoïèse). Les carences en début de grossesse entraînent l'augmentation des fausses couches spontanées et de la prématurité (dans l'espèce Humaine). Il existe enfin certaines interférences, notamment avec les Anti-épileptiques (Acide Valproïque principalement), le métabolisme du Zinc, aboutissant à des carences relatives.

Apports et Besoins :

Les mesures se heurtent à des problèmes méthodologiques: Le calcul d'apport doit tenir compte de la préparation culinaire, du mode de conservation des aliments, et des délais d'utilisation. On retrouve néanmoins des données moyennes dans la littérature:

Apports moyens : 15-200µg/j soit 3µg/kg chez la femme

Recommandations moyennes 200 µg/j (Comité Nutrition)

Recommandations Adultes 300µg/j

Allaitement: Lait maternel 50µg/l de folates: Les apports sont donc insuffisants et il convient de supplémenter les mères. (280µg/j FDA) (500µg/j France)

[Retour 1^oPage](#)

Histoire de la découverte de la prévention par les folates : plus de 35 ans...

Première phase : les indices : Depuis les premiers soupçons en 1965, il existe des présomptions d'un rôle joué par les folates sur des test au FIGLU positifs après accouchement d'un enfant atteint.

Deuxième phase : les dosages ; Les dosages de Folates sanguins rétrospectifs: en cas d'antécédent de Malformations du Tube Neural, le taux de folates dans le sang est plus bas que chez les autres femmes. Néanmoins la différence n'a pas toujours été retrouvée.

Troisième phase la supplémentation : La diminution des récides sous prévention : la très belle enquête multi-centrique de 1982 a bien montré une baisse des récides, confirmée par toutes les équipes qui ont pratiqué cette méthode (baisse entre 58 à 91%).

Quatrième phase : les recommandations : En 1992 les Autorités Sanitaires Britanniques recommandent la supplémentation systématique : Ils préconisent entre 0,4 et 0,8 mg d'acide folique. Aux USA: le CDC en 1995 recommande la dose de 0,4mg/j et 4mg/j en cas d'antécédent (risque tératogène pour les trop fortes doses... ?)

Cinquième phase : les évaluations d'impact

Elles dépendent du pourcentage de femmes qui assure une prévention, et de la qualité de celle-ci. Après une baisse forte de l'incidence, une stagnation est actuellement observée. On estime qu'une baisse de l'incidence de 70% est un objectif déjà optimiste. On a pu récemment suivre l'évolution des Pratiques : en Angleterre en 1997 (Etude de J.Wild :Lancet)

1993 11/618 femmes (1,8%) prennent une supplémentation avant la conception

1994 (18,2%)

1996 210/679 femmes (30,9%) dont 62% de supplémentation médicale

Phases à venir

Poursuivre la démarche étiologique : La recherche autour du métabolisme de l'acide folique : La méthylène tétra-hydrofolate réductase (**MTHFR**) pourrait jouer un rôle. Mais comment expliquer que dans la population Italienne, la mutation C677T soit retrouvée chez environ 18% des sujets à l'état homozygote, alors que les Malformations du Tube Neural y sont plutôt rares.... A Londres, certaines études ne trouvent aucune relation entre Malformations du Tube Neural et Polymorphisme du MTHR.

Rechercher le mécanisme de la prévention :

La Térathanasie (terme introduit en 1978 (Warkany) : concept exprimé par Hook et Czeizel en 1997 Hypothèse "terathanasia" (Hook et Czeizel, Lancet 16/08/1997 350;:513-515). La diminution du risque malformatif (et donc la prévention : 49 (2,1%) vs 23 (0,9%) cas (sur environ 2400) se ferait par augmentation des fausses couches précoces: (297 vs 363)

pour 100 femmes enceintes, 10 fœtus malformés de moins et 18 fausses couches précoces de plus....? Mais il ne s'agit que d'une hypothèseéthiquement invérifiable!

Mary SELLER prouve que la récide après grossesse sous folates touche toutes les formes de Malformations du Tube Neural. Cela prouve que la prévention marche pour toutes les formes et qu'elle ne marche pas chez certaines femmes qui ont sans doute d'autres raisons génétiques d'avoir une récide.

La possibilité de prévention n'est pas actuellement comprise comme la compensation d'une simple carence. Mais est-elle comprise ? Et faut-il attendre de la comprendre pour la recommander ?

Poursuivre la démarche préventive (adaptation des produits, enrichissement des aliments)

La complémentation peut en effet se décliner selon 3 méthodes :

Supplémentation vitaminique. La seule méthode dont la mise en œuvre est relativement facile. Mais 50% des grossesses ne sont pas programmées...

Alimentation "riche" en Folates (Augmenter les apports en légumes verts et fruits. (max 200 à 300 µg)). Mais 50% des grossesses ne sont pas programmées, et ces régimes nécessitent une certaine volonté, une participation active des femmes et des diététiciennes.

Alimentation "enrichie" en Folates : Folates dans le pain, dans d'autres aliments.... Cette voie nécessite une décision ministérielle en faveur de ce type de supplémentation. Cette voie actuellement en cours d'exploration (USA) pose d'autres problèmes (doses, coût, dispositifs). Paradoxalement, l'utilité de la supplémentation en folates dans la prévention des maladies cardio-vasculaires pourrait faire aboutir ces méthodes à terme.

[Retour 1°Page](#)

Dictionnaire

Malformation du Tube Neural

Défaut de Fermeture du Tube Neural (DFTN), NTD des anglosaxons

Anencéphalie

Spina Bifida

Méningocèle

Myéломéningocèle

Acide Folique

MTHFR : Méthylène tétrahydrofolates réductases

Incidence

Prévalence

Fréquence

[Retour 1°Page](#)