2013-2014

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Acide folique et grossesse :

Des recommandations appliquées, des malformations évitées.

Enquête au CHU d'Angers chez des femmes en suites de couches.

POIRIER Ysaura

Sous la direction de M. Clere Nicolas
et Mme Marchais Véronique

Membres du jury	
Marchais Véronique	Présidente et co-directrice
Clere Nicolas	Directeur
Lagarce Laurence	Membre
Mercier Marie-Bénédicte	Membre
Spiesser-Robelet Laurence	Membre

Soutenue publiquement le :

10 avril 2014

université angers
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ

Née le 6 mai 1988 à Le Mans (72)

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Poirier Ysaura
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Le 04 / 01 / 2014

université angers
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ

Année Universitaire 2013-2014

Liste des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS	*Disciplines*
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie - Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale - Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST	*Disciplines*
BRUNA Étienne	Industrie

MAITRES DE CONFERENCES	*Disciplines*
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique - biostatistiques - Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES	*Disciplines*
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

A.H.U.	*Disciplines*
BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)	*Disciplines*
GENARD Nicole	Anglais

ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche).	*Disciplines*
DESHAYES Caroline	Bactériologie
LEONETTI Daniella	Toxicologie
PACE Stéphanie	Biophysique - Biostatistiques

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS	*Disciplines*
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES	*Disciplines*
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management, gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)	*Disciplines*
HANOTTE Caroline	Economie - Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)	*Disciplines*
LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST	*Disciplines*
DIDIER Alain	Systèmes d'information santé
BERGER Virginie	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MASSOT Odile	Prévention des risques, ingénierie bâtiment

MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé
POURIAS Marie-Annick	Projets professionnels - Formation continue
VERBORG Soisik	Management - Qualité

ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche).	***Disciplines***
FATEH Talal	Hygiène Sécurité - Environnement santé

REMERCIEMENTS

A mon directeur et ma co-directrice de thèse,

Monsieur Nicolas Clere,
Enseignant-chercheur en Physiologie et Pharmacologie à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé.

Madame Véronique Marchais,
Enseignant-chercheur en Bactériologie et Virologie à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé et responsable de l'UV grossesse.

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse, et de faire parti du jury.
Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité infaillible tout au long de ces mois, pour le partage de vos connaissances, pour vos encouragements, vos conseils et votre gentillesse.
Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.
Ce fut un réel plaisir de vous avoir à mes côtés durant ce travail et comme professeurs durant ces années.
Soyez assurés de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

REMERCIEMENTS

A ceux qui ont permis l'élaboration de ce travail,

Madame Françoise Foussard,
Enseignant et chercheur en Biochimie à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé.

Madame Dominique Frisque,
Cadre sage-femme des suites de couches au CHU.

Madame Laurence Lagarce,
Pharmacien praticien hospitalier au centre régional de pharmacovigilance au CHU d'Angers.

Madame Pascale Laine-Cessac,
Praticien hospitalier, médecin responsable du centre régional de pharmacovigilance au CHU d'Angers,
Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser une étude durant mon année hospitalo-universitaire permettant d'évaluer les effets indésirables de l'acide folique.

Madame Marie-Bénédicte Mercier,
Praticien contractuel, médecin généraliste, suites de couches au CHU d'Angers,
Je vous remercie pour votre accueil au sein du service des suites de couches, votre gentillesse et votre suivi lors de cette enquête.

Mademoiselle Pauline Quillet,
Interne au centre régional de pharmacovigilance au CHU.

Monsieur Christophe Savagner,
Praticien hospitalier, Pédiatre.

Madame Laurence Spiesser-Robelet,
Assistante spécialiste des hôpitaux à la Pharmacie du CHU d'Angers,
Je vous remercie pour vos conseils et votre aide concernant la mise en place de cette étude et l'élaboration des entretiens.

Je tiens à remercier tout particulièrement toutes ces femmes qui sont devenues mamans, sans qui cette enquête n'aurait pas pu avoir lieu, pour leurs réponses, leur temps accordé et leurs confidences.

De plus, je souhaite exprimer tout mon soutien et mon respect aux parents ayant eu un enfant atteint d'une malformation, ainsi qu'à toute personne atteinte de malformation du tube neural.

REMERCIEMENTS

A mes parents,

Pour votre soutien et votre amour,
Vous m'avez encouragé durant toutes ces années,
Et m'avez permis de réaliser ces études.

A Florian,

Pour ta présence durant toutes ces années,
Pour ton soutien infaillible et tout ton amour,
A ces années magnifiques qui nous attendent…

A ma belle famille,

Pour leurs encouragements et leur soutien.
A Robin et Raphaël

A mes amis, à mon binôme Bopha durant ces années.

TABLE DES MATIERES

Table des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénosine-5'-diphosphate

ADSs : Troubles du spectre autistique

AF : Acide folique

AFP : Alpha foetoprotéine

AFTN : Anomalies de fermeture du tube neural

AMP : Adénosine-5'-monophosphate

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

apABG : Acétamidobenzoylglutamate

ATP : Adénosine-5'-triphosphate

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens Français

CP : Comprimé

CRAT : Centre de référence des agents tératogènes

DHF : Dihydrofolate

dTMP : Déoxythymidine-mono-phosphate

FAD : Flavine-adénine dinucléotide

FBP : Folate binding protein

FIGLU : Acide formiminoglutamique

FR : Récepteurs des folates

GDP : Guanosine diphosphate

GMP : Guanosine monophosphate

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute autorité de santé

HHCY : Hyperhomocystéinémie

IC : Intervalle de confiance

IMP : Inosine-5'-monophosphate

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MoBa : Mother and child cohort study

MoM : Multiple of the median

MTHFR : Methylenetetrahydrofolate réductase

OMS : Organisation mondiale de la santé

pABG : Para-aminobenzoylglutamates

PMA : Procréation médicalement assistée

PNNS : Programme national nutrition santé

RFC : Récepteur des folates réduits

RR : Risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée

THF : Tétrahydrofolate

TMP : Thymidine monophosphate

Liste des tableaux

Table des figures

Liste des annexes

INTRODUCTION

Les anomalies de fermeture du tube neural ou AFTN sont essentiellement caractérisées par le *spina bifida* et l'anencéphalie. Ces malformations graves, parfois mortelles ou invalidantes concernent environ 700 grossesses en France chaque année. Lorsqu'une AFTN est identifiée, elle conduit la plupart du temps à la proposition d'une interruption médicale de grossesse.

Lorsque l'acide folique a été synthétisé artificiellement pour la 1ère fois en 1945, sa seule action connue était son intérêt dans le traitement des anémies mégaloblastiques. Puis, son action préventive vis-à-vis de pathologies plus fréquentes (accidents vasculaires cérébraux, maladies coronariennes, certains cancers, *etc.*) fut la source de nombreuses études souvent controversées et parfois contradictoires. Cependant, l'efficacité de l'acide folique en prévention des AFTN a été démontrée.

En France, malgré les nombreuses preuves scientifiques établies depuis 1995, l'information concernant la prévention des AFTN a des difficultés à être diffusée auprès des femmes en âge de procréer. De plus, un éventuel programme d'enrichissement alimentaire n'a toujours pas été évalué ou décidé.

Comme dans toute médecine préventive, il n'est pas toujours facile d'agir et cela de manière efficace. Ce travail permettra, grâce à l'enquête réalisée, de faire un point sur l'état actuel des supplémentations et de voir quels pourraient être les axes d'améliorations à mettre en place concernant cette prévention.

LES FOLATES

1 L'acide folique ou vitamine B9

L'acide folique, communément appelé vitamine B9, a été isolé pour la première fois en 1941 à partir de feuilles d'épinard puis synthétisé en 1945.

L'acide folique est un terme général, regroupant l'acide folique et ses formes dérivées réduites (biologiquement actives). Il sera distingué le terme de folates (à l'état naturel) à celui d'acide folique (forme synthétique). Dans l'alimentation sont présents les folates et non l'acide folique spécifiquement, qui est la forme thérapeutique privilégiée pour sa stabilité, active après réduction.

C'est un partenaire indispensable à la synthèse des bases azotées puriques et pyrimidiques et de fait des nucléotides et acides nucléiques. Il intervient dans des processus biologiques fondamentaux tels que la croissance, la prolifération, la différenciation, *etc.*

1.1 La structure chimique

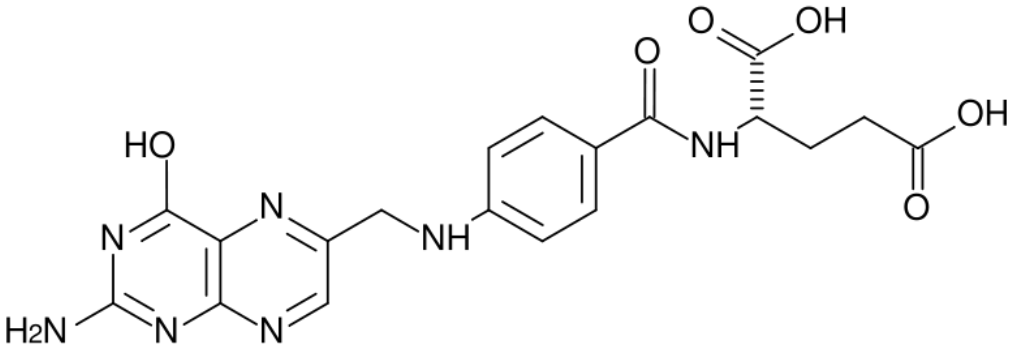


Figure 1: Structure de l'acide folique

(tpenanotech.wordpress.com)

L'acide folique est constitué d'une base ptéridine et d'un acide para-amino-benzoïque lié à un acide glutamique. On regroupe sous le terme d'acide ptéroïque, l'ensemble ptéridine et l'acide para-amino-benzoïque (figure 1). Diverses formes existent, dérivant toutes de l'acide ptéroylglutamique.

L'acide folique fait partie d'une famille de composés possédant un nombre variable de résidus glutamate [1].

L'acide para-amino-benzoïque est un facteur de croissance pour certains micro-organismes tels que les bactéries dont l'effet est inhibé par les sulfonamides.

La partie « active » de la molécule est représentée par les azotes 5 et 10 tous deux très réactifs.

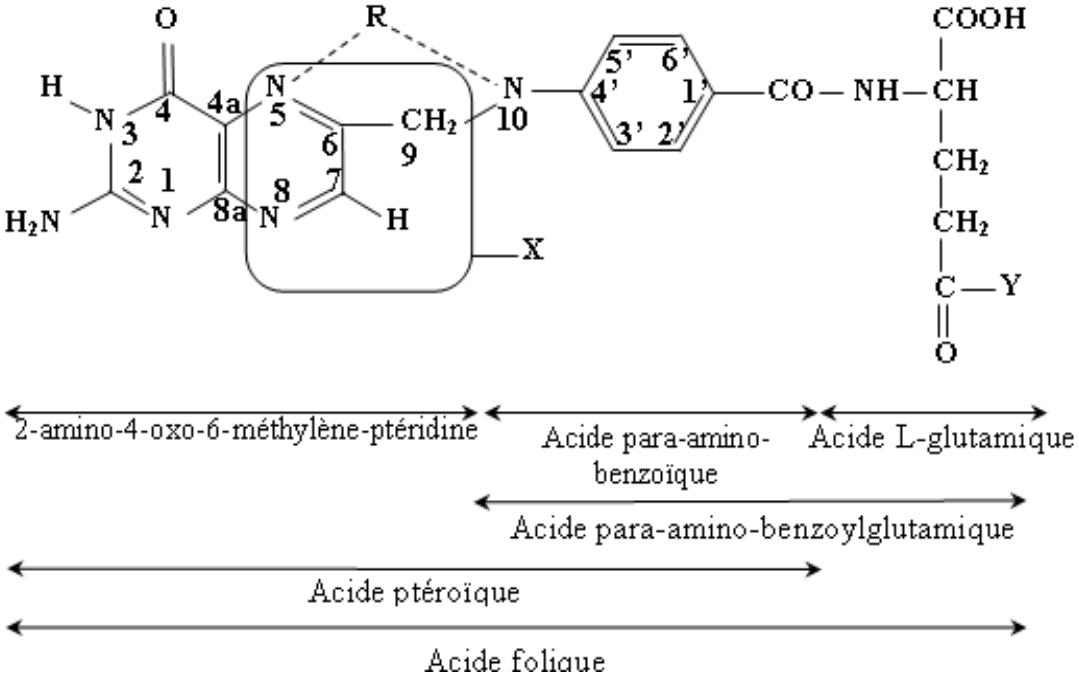


Figure 2 : Principales fonctions chimiques de l'acide folique

(archimede.bibl.ulaval.ca)

1.2 Les formes biologiquement actives

Comme toute vitamine, la vitamine B9 doit être activée. Les formes indispensables à l'activité biologique sont les formes réduites : l'acide dihydrofolique (DHF) et l'acide tétrahydrofolique ou tétrahydrofolate (THF). Elles sont obtenues à la suite d'une réduction par fixation d'atomes d'hydrogènes apportés par la vitamine B3 et en présence de réductases (figure 3). Seul le THF est capable d'assurer le transfert de groupements mono-carbonés comme les dérivés méthyl, méthylène, formyl, d'un donneur vers un accepteur restituant ainsi le THF.

Acide folique

Dihydrofolate réductase ↓ +H2 (NADPH) soit vitamine B3

Acide dihydrofolique

Dihydrofolate réductase ↓ + H2 (NADPH) soit vitamine B3

Acide tétrahydrofolique

Figure 3 : Réduction de l'acide folique

Le noyau ptéridinique de l'acide folique existe donc sous trois formes d'oxydation, soit totalement oxydé soit sous deux formes réduites : le 7-8 DHF et 5-6-7-8 THF. Les THF sont biologiquement actifs et majoritairement présents dans la cellule sous la forme de pentaglutamate. La fonction biochimique de l'acide folique chez les mammifères est d'accepter puis de libérer des unités mono-carbonées. C'est pour cela que les formes cellulaires des folates varient selon le type d'unités carbonées transportées sur les atomes N5 et N10.

Le THF peut fixer réversiblement des radicaux mono-carbonés sur ses atomes d'azote (N5 et/ou N10) et fournir ainsi les groupes mono-carbonés nécessaires à diverses réactions enzymatiques [2].
Ainsi, le 5-méthyl THF est la forme circulante chez l'homme [3].

Les folates subissent la méthylation ou formylation et l'attachement d'une chaîne de résidus glutamiques grâce à une liaison peptidique à l'acide L-glutamique.

On distingue de l'acide folique, l'acide folinique aussi appelé leucovorine qui est l'acide 5-formyl-tétrahydrofolique. Celui-ci est actif sans l'intervention de la dihydrofolate réductase ni de la sérine hydroxyméthyl transférase car il possède déjà un groupement mono-carboné.

1.3 L'absorption intestinale

Les réserves en folates, à la différence de celles de la vitamine B12, sont faibles mais l'absorption quotidienne est importante [3].

Les folates sont principalement sous forme de polyglutamates, forme qui est naturellement présente dans les aliments. Dans les végétaux, ils sont sous forme ptéroylpenta (ou hepta) glutamique [3].

Dans le système digestif, ils sont dégradés sous l'action des protéases puis des conjuguases par lesquelles ils sont hydrolysés en monoglutamates avant leur absorption par la muqueuse intestinale. Les radicaux glutamates supplémentaires peuvent aussi être clivés lors de la cuisson, ou au cours du stockage.

C'est la seule molécule avec une chaîne gammapolyglutamate nécessitant pour son hydrolyse l'action d'une conjuguase. Celle-ci transforme les ptéroylheptaglutamates en ptéroylmonoglutamates. L'action de la conjuguase est inhibée par l'éthanol et la sulfasalazine (anti-inflammatoire intestinal).

Deux types de conjuguases interviennent, la première est issue des sécrétions pancréatiques : γ-glutamyl hydrolase et la seconde est associée à la membrane de la bordure en brosse jéjunale : glutamate carboxypeptidase IV.

L'absorption des folates monoglutamates se produit dans le jéjunum proximal (figure 4) par deux processus distincts : l'un actif, saturable et pH dépendant mais qui reconnait d'autres substrats présentant une parenté structurale comme le méthotrexate, et l'autre par diffusion passive [1].

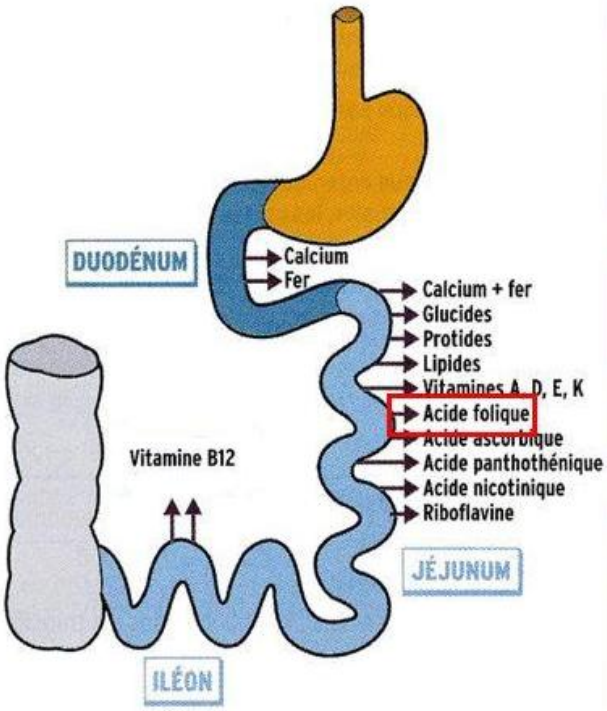


Figure 4 : Lieu de l'absorption des folates

(fmc.med.univ-tours.fr)

La biodisponibilité des folates alimentaires est beaucoup plus faible que celle de la vitamine pure qui peut atteindre jusqu'à 90 %.

Certains aliments tels que les tomates, les oranges et certaines légumineuses contiennent des substances qui inhibent la déconjugaison intestinale et donc leur absorption ce qui justifie que les polyglutamates soient moins bien absorbés que les monoglutamates [4].
Les folates absorbés seront réduits. Puis, ils rejoindront la circulation porte afin d'être amenés au foie puis transportés vers les tissus cibles et ainsi captés par des récepteurs spécifiques.

Un défaut d'absorption des folates sera observé suite à la prise d'anti-acides qui augmentent le pH gastrique [5].

1.4 La distribution

La pénétration cellulaire des folates fait appel à plusieurs modalités. Les folates, sous leur forme monoglutamate, utilisent le transporteur des folates réduits ou RFC (*reduced folate carrier*) qui assure un transport facilité et bidirectionnel des folates (forte capacité et faible affinité).

Il existe aussi un transporteur couplé à des protons, où l'entrée des folates dans la cellule se fait par internalisation de récepteurs des folates ou FR de haute affinité mais faible capacité.

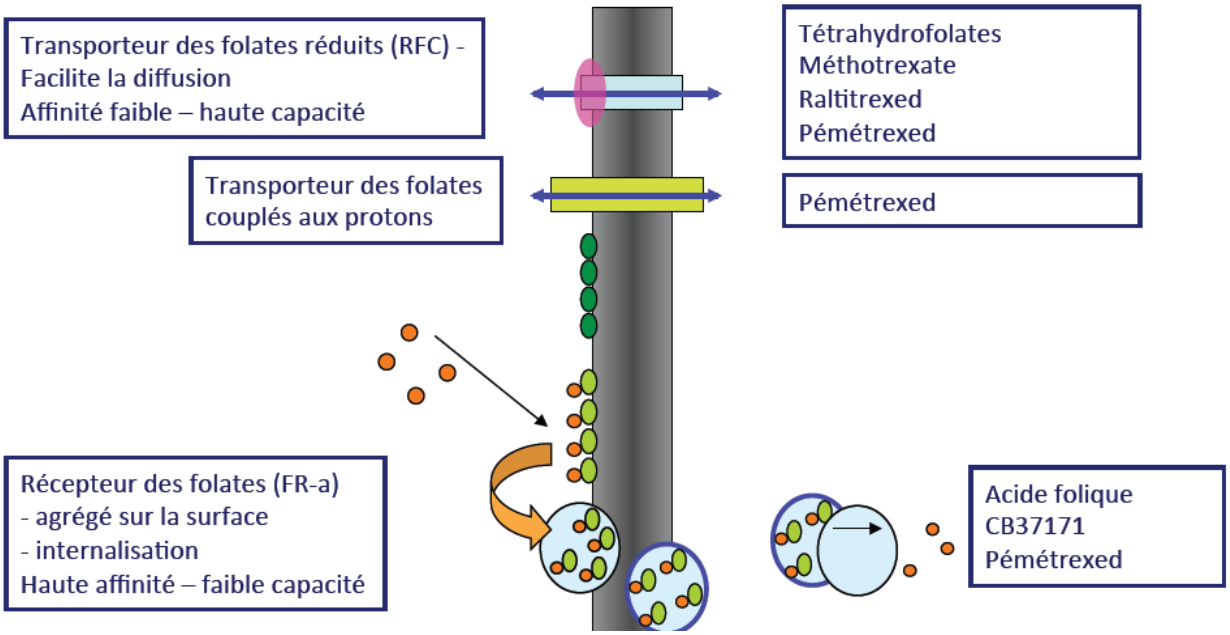


Figure 5 : Transport membranaire des folates

(http://www.ginova.fr/files/57/SELLE.pdf)

Les récepteurs des folates localisés au niveau :

- Du placenta, des reins, de la vessie, des plexus choroïdes, du liquide céphalo-rachidien, des glandes salivaires ou maxillaires, du colon, des poumons, du lait maternel sont les FRα.
- Du placenta, de la rate, du thymus, des polynucléaires neutrophiles sont les FRβ.
- De la moelle épinière sont les FRγ.

Les tissus malins sont caractérisés par une forte expression des FR.

La captation hépatique se réalise par un mécanisme de potocytose. Ce mécanisme permet d'internaliser des molécules qui se trouvent en concentration très réduite dans le sang. Cette internalisation (qui ne concerne que FBP mais pas RFC) est réalisée grâce à l'intervention de deux récepteurs ayant des affinités distinctes :

- La **FBP** (*folate binding protein*) membranaire qui possède une affinité très élevée et permet ainsi la fixation de molécules présentes à des concentrations de l'ordre du nanomolaire mais ne permet pas leur internalisation.

- Le **RFC** (récepteur des folates réduits) qui possède une affinité plus faible de l'ordre du micromolaire et qui permet l'internalisation [6].

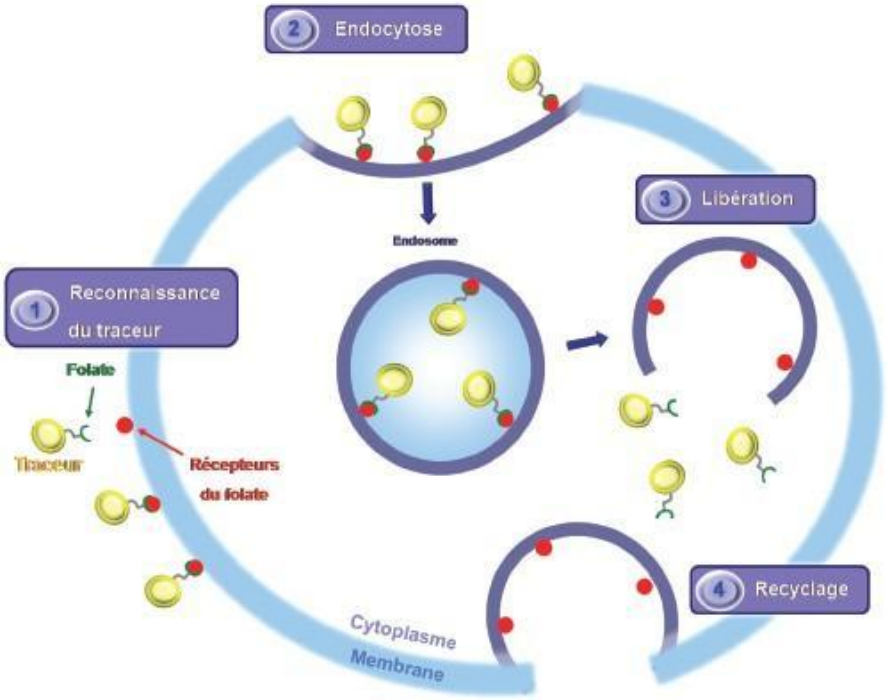


Figure 6 : Suivi de l'endocytose des folates par l'intermédiaire d'un traceur

(culturesciences.chimie.ens.fr)

Lors de la vésiculation à la suite de l'endocytose, la pompe à protons permet la diminution du pH dans la vésicule (pH : 5). Le ligand présente moins d'affinité pour la FBP, ce qui entraine la libération de la molécule dans la vésicule.

La régulation métabolique des folates est réalisée par deux phénomènes physiologiques :

- La capacité de captation d'un tissu, qui dépend de la présence des récepteurs des folates et de RFC membranaires.
- La rétention tissulaire des folates qui est contrôlée par la polyglutamylation des folates. En effet, une cellule peut retenir des folates en limitant leur sortie par l'ajout de résidus glutamate.

Dans le foie et les globules rouges, les folates sont majoritairement sous forme de polyglutamates synthétisés grâce à la folyl-polyglutamate synthétase à partir des formes monoglutamates.

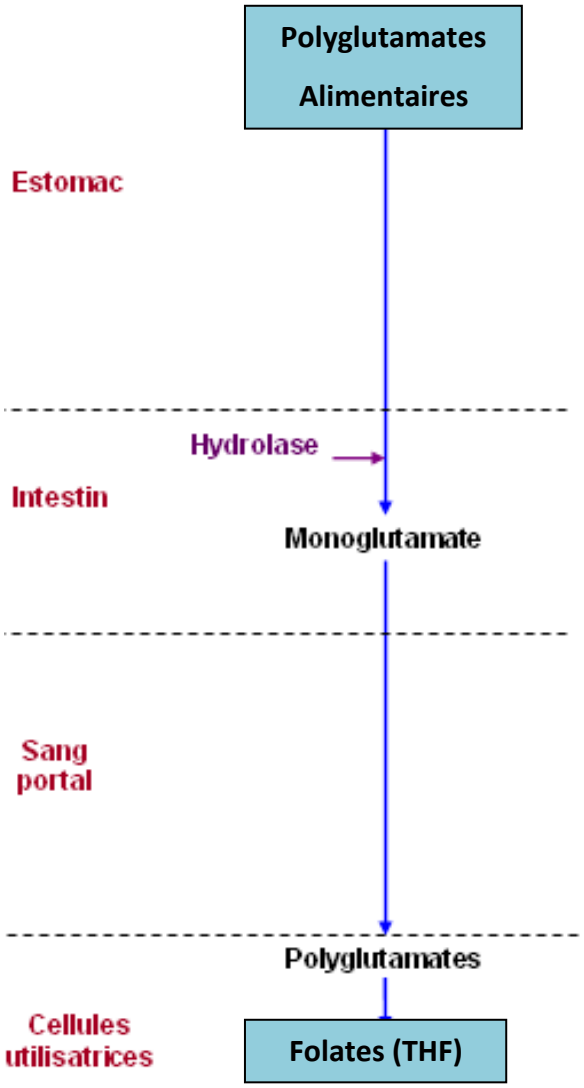


Figure 7 : Absorption digestive et métabolisme cellulaire des folates

(dematice.org)

1.4.1 Dans les tissus

Les réserves de l'organisme en folates sont d'environ 10 à 15 mg dont la moitié se situe dans le foie, le reste se répartit principalement entre le rein et le pancréas. Ces réserves sont assez faibles et épuisables en 1 à 4 mois en cas de carence [7].

Le foie est l'organe le plus riche en folates, présents sous diverses formes telles que : l'acide folique, dihydrofolique, tétrahydrofolique, avec ou sans groupement mono-carboné, sous forme de monoglutamate ou polyglutamate.

1.4.2 Dans le sang

Il y a lieu de distinguer les folates totaux, sériques (plasmatiques) et globulaires. Les teneurs plasmatiques en folates varient de 2,5 à 16 µg/L et ils sont en partie fixés à des protéines de transport. Les teneurs érythrocytaires varient de 145 à 530 µg/L de folates [8] et se révèlent plus informatifs sur l'existence d'un déficit ou d'une carence en vitamine B9.
De façon empirique, il a été prouvé que certaines thérapeutiques (l'acide éthacrynique et le furosémide qui sont deux diurétiques) inhibent la pénétration d'un dérivé THF dans les globules rouges.

1.5 L'excrétion

L'excrétion est en partie urinaire, mais elle reste faible car il y a une réabsorption tubulaire. Seulement 2 % des folates alimentaires sont excrétés dans les urines sans être catabolisés.

La majorité des folates subit un catabolisme avant l'excrétion urinaire. Ce catabolisme nécessite plusieurs étapes : tout d'abord le clivage de la liaison du carbone 9 et de l'azote 10 des folates polyglutamates intracellulaires. Cette étape amène à la production de ptéridine et de para-aminobenzoylglutamates (pABG). Puis ils sont hydrolysés en monoglutamate et transformés en para-acétamidobenzoylglutamate (apABG) grâce à une N-acétylation, au niveau hépatique, avant d'être éliminés rapidement dans les urines [9].
Le catabolisme des folates est augmenté durant la grossesse, en effet l'apABG augmente de 70 % durant le premier trimestre.

De plus, on distingue une excrétion biliaire plus importante mais celle-ci est aussi réduite du fait de la réabsorption au niveau de l'intestin grêle (présence d'un cycle entéro-hépatique), ainsi une faible proportion est retrouvée dans les fèces.

1.6 Le rôle des folates

Les folates ou THF sont des cofacteurs de multiples réactions enzymatiques. En effet, ils sont impliqués dans les transferts des groupes mono-carbonés. Pour cela la dihydrofolate réductase doit tout d'abord assurer leur réduction. Puis l'acide tétrahydrofolique ayant fixé un groupement mono-carboné le cède lors d'une réaction enzymatique à un substrat [7].

Ils jouent un rôle important dans la synthèse des bases pyrimidiques et puriques et dans la synthèse de la méthionine.

De plus, ils permettent le catabolisme de l'histidine. En effet, l'acide formiminoglutamique ou FIGLU est un métabolite de la dégradation de l'histidine qui sera transformé en acide glutamique (figure n°8).

Les folates sont au même titre que le fer et la vitamine B12 indispensables à l'érythropoïèse et de fait indispensables à la formation des globules rouges et des globules blancs.

Dans la majorité des effets évoqués, les folates agissent en étroite collaboration avec la vitamine B12.

1.6.1 Synthèse des bases pyrimidiques et puriques

La synthèse de l'ADN se réalise en présence de bases puriques et pyrimidiques qui seront alors incorporées sous forme nucléotidiques triphosphates sous l'action des ADN polymérases.

Les folates interviennent dans la synthèse de l'ADN en assurant la synthèse de la déoxythymidine (une base pyrimidique) et des bases puriques.

La synthèse de déoxythymidine-mono-phosphate (dTMP) ou de thymidine-mono-phosphate (TMP) à partir du déoxyuridilate-mono-phosphate (dUMP) est catalysée par une enzyme la thymidylate synthase. Cette réaction se réalise en présence de N5-N10-méthylène-THF, donneur de groupements mono-carbonés et réducteur par sa transformation en 7-8 DHF.

Celui-ci est réduit en THF grâce à la THF réductase, puis est transformé en N5-N10-méthylène-THF sous l'action de la sérine hydroxy-méthyl-transférase et de la vitamine B6.

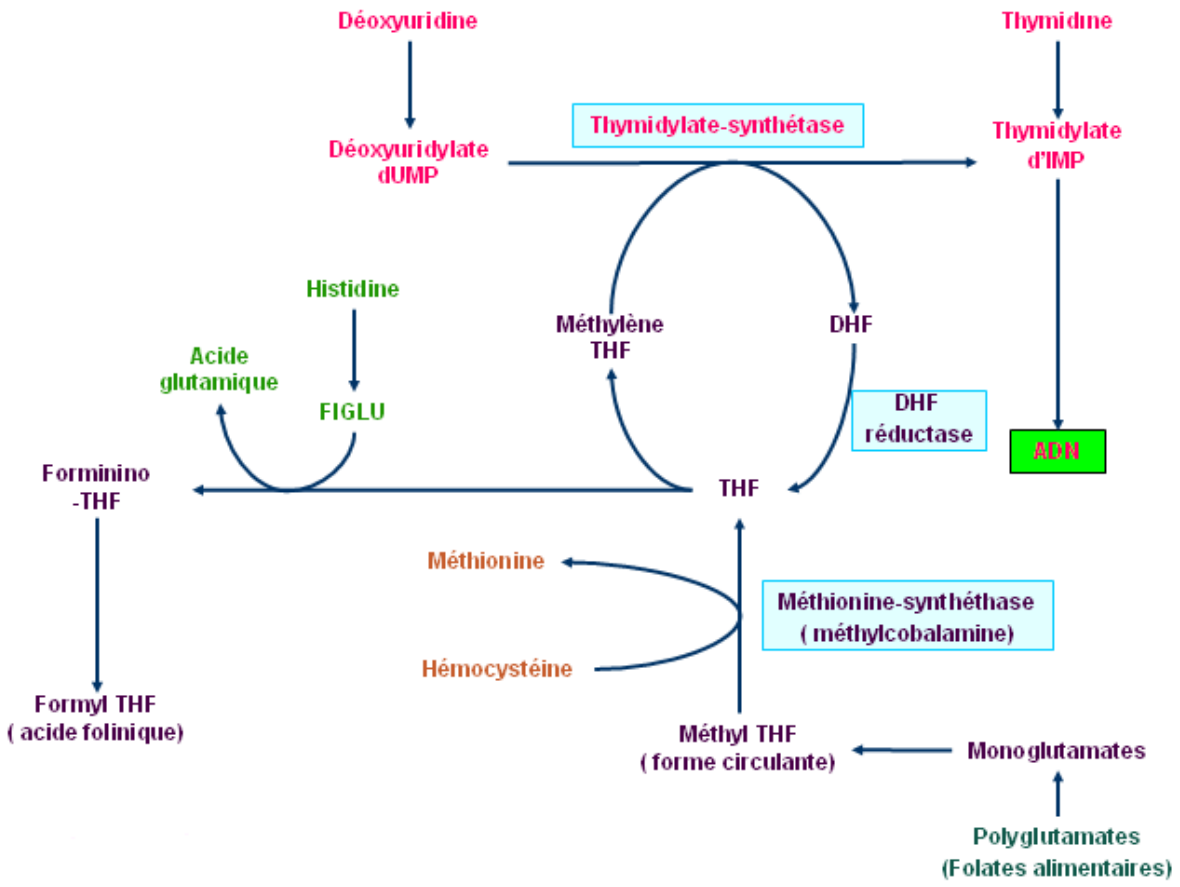


Figure 8 : Interconversion des folates : action dans la synthèse de l'ADN

(dematice.org)

La thymidylate synthase est une enzyme qui détient un rôle primordial lors de la croissance cellulaire. Une déficience en folates aura des conséquences sur l'hématopoïèse.

La formation d'inosine-mono-phosphate ou IMP s'opère après dix étapes métaboliques, dont deux nécessitent du THF. L'IMP est un précurseur de la synthèse d'adénosine, AMP, ADP, ATP, de GMP, GDP, GTP, de bases puriques.

1.6.2 Intervention dans le métabolisme des acides aminés

Les folates jouent un rôle dans la synthèse de méthionine grâce à la méthionine synthétase et à la présence du groupement méthyl-THF qui est transféré sur l'homocystéine, permettant la régénération du THF et de la méthionine.

- Reméthylation de l'homocystéine

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui n'intervient pas dans la synthèse protéique. Elle est transformée en méthionine par reméthylation nécessitant la présence de 5-méthyl-THF, celui-ci provient de la réduction du 5,10-méthylèneTHF. La réduction est réalisée par une enzyme clé la 5,10-méthylèneTHF réductase (MTHFR).

Une fois produite, la méthionine entre dans les synthèses protéiques où elle est couplée à l'adénosine (fournie par l'adénosine triphosphate) pour former la S-adénosine-méthionine (SAM). Ce complexe SAM est un donneur majeur de radicaux méthyl qui intervient dans de très nombreuses réactions biologiques.

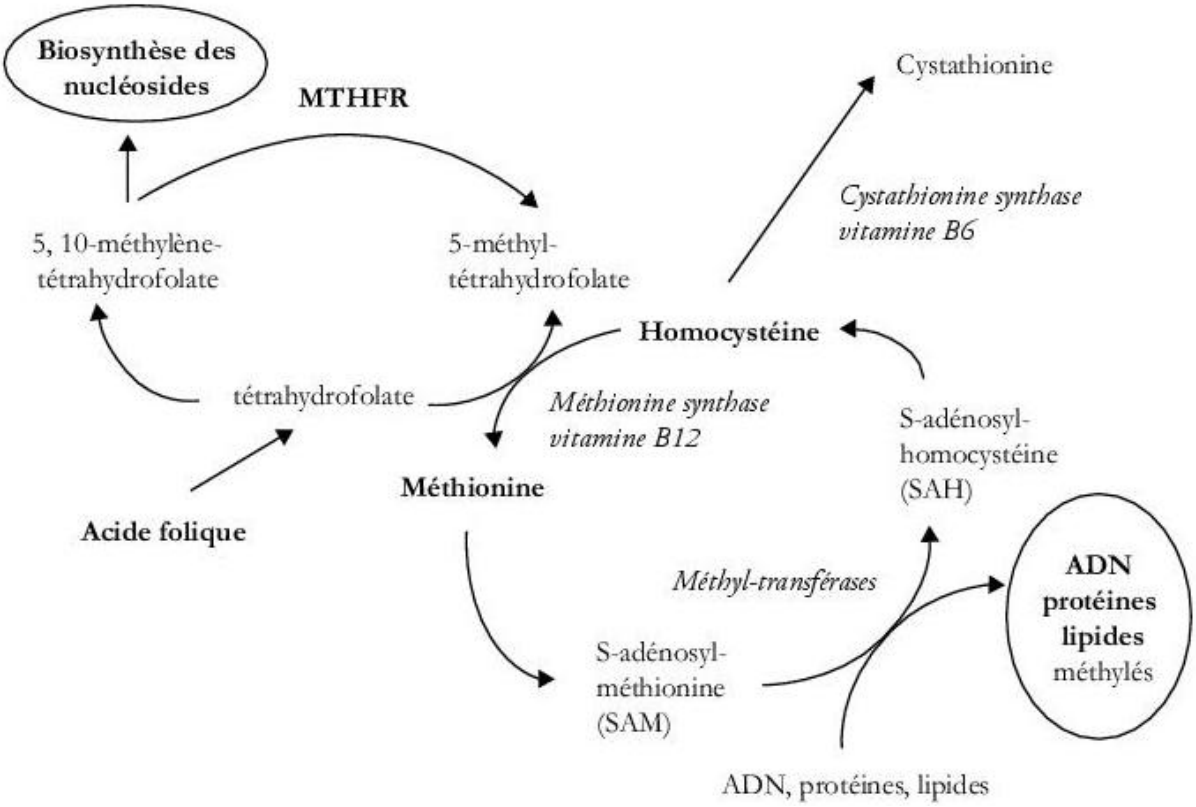


Figure 9 : Illustration schématique des voies métaboliques des folates

(jle.com)

Ce cycle est lié à celui des folates, dans lequel la MTHFR occupe une position prépondérante. En effet, de son activité dépendra l'utilisation des folates pour la synthèse des acides nucléiques ou de la reméthylation de l'homocystéine.

Cette enzyme fonctionne sous forme d'homodimère, où chacun des monomères possède une extrémité catalytique en interaction avec le flavine-adénine dinucléotide (FAD).

Le gène qui code pour la MTHFR présente divers polymorphismes nucléotidiques. Parmi ces polymorphismes, il y a notamment le C677T qui entraine une conséquence clinique notable. En raison d'une tendance à la dissociation du dimère ainsi qu'une perte d'affinité pour le FAD, le variant code pour une enzyme possédant une activité diminuée. Cette diminution d'activité sera de 70 % chez les homozygotes et de 35 % chez les hétérozygotes. Cette situation entrainera un recyclage de l'homocystéine insuffisant, entrainant une augmentation de sa concentration plasmatique. Cela constitue donc un facteur de risque pour des pathologies cardiovasculaires et obstétricales.

Un déficit en apport de folates ou de vitamine B12 peut conduire à des situations similaires. De même, un apport important de folates pourra compenser la perte d'affinité du variant de la MTHFR pour la FAD. Il y aura donc une expression clinique maximale de ce polymorphisme chez des personnes carencées en folates. Il a été démontré que la prévalence de ce polymorphisme était d'environ 10 % de sujets homozygotes dans une population caucasienne. La prévalence de ce polymorphisme variant directement en fonction du statut en folates de la population. Par exemple, cette prévalence est maximale chez les italiens qui ont des apports élevés en folates. Alors qu'elle est infime en Afrique de l'Ouest où les apports sont faibles [10].

1.6.3 Conversion de la sérine en glycine

La conversion de la sérine en glycine se réalise grâce à l'action de la sérine-hydroxy-méthyl transférase en présence de différents substrats qui sont : le pyridoxal-phosphate, l'acide lipoïque et le THF. C'est en effet en acceptant le CH_2OH de la sérine que le THF est transformé en CH_2OH-THF.

1.7 Les carences en folates

Une carence en folates est évoquée lorsque la concentration érythrocytaire de folates est inférieure à 100 µg/L. Une déficience modérée quant à elle est mise en avant quand les folates érythrocytaires sont compris entre 100 et 200 µg/L.

Un système national de surveillance nutritionnelle en France a permis de déterminer le statut en folates et le niveau des apports sur un sous-échantillon de sujets de l'étude Su.Vi.Max (1994-1995). Dans cet échantillon, près de trois-quarts des femmes et la moitié des hommes avaient des apports nutritionnels inférieurs aux apports nutritionnels recommandés [11].

Tableau I : Statut en folates chez les hommes et les femmes (étude Su.Vi.Max)

Folates	Femmes N = 1336	Hommes N = 1041
Moyenne ± écart-type en µg/j	256 ± 86	304 ± 94
Valeur des apports nutritionnels conseillés en %	70 (300 µg/j)	50 (330µg/j)

Les réserves en folates étant faibles, les carences sont multiples et sont retrouvées chez des patients malnutris, éthyliques, vieillards, mais aussi chez des patients qui ont un cancer, ou une anémie hémolytique chronique ou bien encore lors de la grossesse.

1.7.1 Les besoins en folates

Les besoins en folates varient selon l'âge, le sexe et durant la grossesse et l'allaitement.
Le tableau suivant présente les apports conseillés quotidiens en folates.

Tableau II : Apports nutritionnels conseillés en folates pour la population française (www.anses.fr)

Tranche d'âge	Apports conseillés (µg/jour)
Nourrissons	70
Enfants 1 - 3 ans	100
Enfants 4 - 6 ans	150
Enfants 7 - 9 ans	200
Enfants 10 - 12 ans	250
Adolescents 13 - 15 ans	300
Adolescents 16 - 19 ans et hommes adultes	330
Adolescentes 16 - 19 ans et femmes adultes	300
Femmes enceintes et allaitantes	400

1.7.2 Etiologies de ces carences

Les principales étiologies de carences en folates sont :

- Un **apport alimentaire insuffisant**, c'est la cause la plus fréquente, isolé ou associé à une augmentation de l'utilisation tel que cela se produit en cas de grossesse, d'allaitement, d'anémie hémolytique, d'infection et de cancer [12, 13].

- Lors d'une **anémie mégaloblastique** surtout rencontrée chez des personnes alcooliques (inhibition du cycle entéro-hépatique) ou atteintes de lésions importantes au niveau de l'intestin grêle [12].

- Une **malabsorption** en cas d'entéropathie provoquée par le gluten ou lors de sprue tropicale caractérisée par un syndrome de malabsorption intestinale avec la présence d'anomalies histologiques de l'intestin grêle, entraînant des carences multiples en protéines, lipides, folates, vitamine B12 [13].

- Une **augmentation du renouvellement cellulaire** et de la synthèse d'ADN pourra engendrer un effondrement des folates. Les principales causes sont la grossesse, l'anémie hémolytique, les affections inflammatoires importantes, les affections malignes et l'administration d'anticonvulsivants [13].

- Lors d'une augmentation des pertes, les folates faiblement fixés aux protéines plasmatiques seront facilement éliminés lors d'**une dialyse** [13].

- Lors de **prise de molécules toxiques** tels que l'alcool, les médicaments perturbant le cycle des folates, les contraceptifs oraux, les anticonvulsivants, le méthotrexate, le triméthoprime, la salazosulfapyridine, la cholestyramine, le triamtérène mais aussi lors de l'utilisation des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase comme antimitotiques ou inhibiteurs de la croissance bactérienne [14].

L'alcool en cas d'intoxication chronique, entraine un déficit en folates en interrompant le cycle entéro-hépatique des folates, entrainant par la même occasion un déficit nutritionnel.
Les contraceptifs oraux quant à eux inhibent la résorption intestinale des folates.

Il a été détecté chez certains patients carencés en folates la présence d'anomalies héréditaires du métabolisme des folates comme par exemple, un déficit en méthionine synthétase, ou en dihydrofolate synthétase.

Parfois *a contrario*, au cours de certains syndromes myélodysplasiques il y aura une augmentation de ce taux de folates.

1.7.3 Les conséquences d'une carence

Une carence affectera en premier lieu, les cellules à taux de renouvellement rapide, tels que les globules rouges et les cellules intestinales. Un des premiers symptômes est l'**anémie mégaloblastique.** Celle-ci est très souvent détectée chez des personnes alcooliques (inhibition du cycle entéro-hépatique) ou atteintes de lésions importantes au niveau de l'intestin grêle. Cette anémie mégaloblastique se caractérise par une diminution du nombre de globule rouge, une augmentation de leur volume et une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang.

La physiopathologie de cette anémie mégaloblastique est la suivante :

- L'anémie est due à un défaut de synthèse de l'ADN elle-même issue de la carence en folates ou vitamine B12.
- La synthèse d'hémoglobine est anormale, et la cellule va croître tant que l'ADN n'est pas formé, ce qui a pour conséquence d'entraîner une macrocytose.
- Pour finir, il y aura un défaut de méthylation de la myéline ce qui aura pour conséquence de déclencher une sclérose combinée à la moelle [15].

Une carence entraînera dans un second temps, des désordres intestinaux tels que des diarrhées, des brûlures d'estomac… En effet, la synthèse diminuée d'ADN entraînera des glossites et des épigastralgies dues à un défaut du renouvellement épithélial [15].

Cette carence aura des conséquences sur l'ensemble des multiplications cellulaires et pourra se localiser au niveau des divers épithéliums : bronchique, urinaire, buccal, vaginal, utérin et digestif [14]. De plus, des désordres nerveux sont observés tels qu'une irritabilité, une dépression, des difficultés de mémorisation.

Chez la femme enceinte, des apports insuffisants en folates dans les mois précédents la grossesse et dans les premières semaines de grossesse auront comme conséquence une forte prévalence de malformation du tube neural pour le fœtus.

1.7.4 Explorations des carences en folates

La méthode d'exploration des carences en folates la plus utilisée est celle du **dosage radio-immunologique sanguin**. De facto, il est avéré que la valeur érythrocytaire serait un meilleur reflet d'une carence que le dosage plasmatique. Les valeurs retenues par la société de biologie se déclinent comme suit :

Tableau III : Valeurs normales des taux de folates sériques et érythrocytaires [8]

Folates	Taux en nmol/L	Taux en µg/L
Folates sériques	6 - 36	2,5 - 16
Folates érythrocytaires	330 - 1200	145 - 530

Un myélogramme permettra de mettre en évidence la mégaloblastose médullaire lors d'une anémie macrocytaire due à une carence en folates. Cette mégaloblastose disparaîtra en quelques jours avec un traitement efficace. L'aspect du myélogramme ne variera pas selon l'origine du déficit en folates. De plus, les déficits en vitamine B12 donneront un aspect identique au myélogramme.

La recherche de la cause est basée sur l'**anamnèse** afin de déterminer le traitement médical, les antécédents médicaux et chirurgicaux, le régime alimentaire, la consommation ou non d'alcool. Une recherche de **l'antigliadine, d'anticorps anti endomysium** (anticorps permettant le diagnostic de maladie cœliaque) et des **tests de malabsorption** seront effectués.

1.8 Les sources dans l'alimentation

Le terme de folates vient de *folium* qui signifie « feuille » en latin, car les légumes à feuilles sont particulièrement riches en folates.

Les folates sont présents principalement dans les légumes à feuilles (ce qui est plutôt connu du tout public), mais aussi dans des produits animaux (ce qui est plus souvent ignoré).

Dans l'alimentation, les folates ont une biodisponibilité comprise entre 50 et 70 %. Celle-ci est très variable selon l'aliment, en raison de l'inhibition par certains composés acides et selon les conditions de traitements des produits alimentaires [16] (cf. 1.3 Absorption intestinale).

Le tableau IV illustre la multitude d'aliments dans lesquels les folates sont présents : végétaux et animaux, mais cependant en très faible concentration. Ce qui explique la présence de déficiences en folates chez de nombreuses personnes, notamment les femmes enceintes.

Le produit animal le plus riche en folates est la levure, elle contient 3900 ug de folates pour 100 g. De nombreux produits végétaux sont également riches en folates mais avec un rapport plus de 10 fois inférieur, comme les lentilles, les épinards…

Le foie est, également, un aliment très riche en folates. Cependant, il est déconseillé aux femmes enceintes d'en consommer durant leur grossesse car très riche en vitamine A, il pourrait générer un risque tératogène.

Tableau IV : Sources alimentaires de folates

(D'après les bases des données Ciqual, www.anses.fr)

Produits animaux	Produits végétaux	Concentration en µg/100 g
Levure		3900
Foie de volaille, foie gras		500 -700
Foie (génisse, veau et agneau), pâté de foie et de volaille	Haricot blanc sec, farine de soja, germes de blé	250 - 350
	Lentilles, cresson, cerfeuil, épinard, pissenlit	180 -250
Brie, saint-marcellin, fromage de chèvre sec, jaune d'œuf cru	Persil frais, cacahuète grillée, mâche, noix, oseille crue, müesli, céréales au son	130 - 170
Camembert, fromage bleu, fromage à pate molle	Noisette, asperge cuite, sésame, pistache, melon, pois chiche cuit	100 -110
Rognons de bœuf, de veau et d'agneau cuits	Laitue, chou fleur cru, chou de Bruxelles, haricot blanc, haricot rouge cuit, farine de seigle	70 - 90
Viandes, poissons, autres laitages, autres abats	Agrumes, kiwi, fruits rouges, pommes, raisins, pommes de terre, pain	< 50

Les folates ne sont pas toxiques à doses supérieures aux recommandations car c'est une vitamine hydrosoluble dont l'excédent sera éliminé dans les urines. Cependant à des doses massives il a été constaté une réduction de l'absorption du zinc et l'apparition de convulsions [17].

Les produits alimentaires ne sont pas la seule source de folates dans notre organisme. La vitamine B9 est synthétisée de manière endogène chez l'homme par les bactéries de la flore intestinale (*Steptococcus lactis* et *Lactobacillus arbinosus*). Par conséquent, certaines molécules inhibant la croissance de ces bactéries de la flore intestinale peuvent conduire à une déficience en cette vitamine [18, 19]. Mais la quantité produite par cette synthèse endogène est très insuffisante pour couvrir les besoins quotidiens de l'organisme. Il est donc nécessaire d'avoir une alimentation équilibrée afin de couvrir les besoins quotidiens et d'y associer une supplémentation quand cela est nécessaire.

1.9 Spécialités pharmaceutiques

Les suppléments pharmacologiques sont le plus souvent sous la forme d'acide folique, un monoglutamate qui se trouve à l'état oxydé, possédant une bonne stabilité biochimique. Leur biodisponibilité est excellente et selon les spécialités peut atteindre 100 %. Il sera distingué de l'acide folique, le folinate de calcium (5CHO-THF) ou leucovorine, qui lui est destiné au traitement des carences congénitales en dihydrofolate réductase ainsi que dans la prévention d'intoxication à un traitement réalisé par un inhibiteur de la dihydrofolate réductase.

Chez les femmes ne pouvant pas métaboliser l'acide folique, il sera recommandé une supplémentation alimentaire associée à une forme biologiquement active : Metafolin®, sous forme de sel de calcium, celui-ci sera directement disponible.

1.10 Dénominations

Les spécialités contenant 0,4 mg d'acide folique seul :

- Acide folique ccd 0,4 mg, comprimé,
- Fertifol® 400 µg, comprimé,
- Spéciafoldine® 0,4 mg, comprimé.

Les spécialités contenant 5 mg d'acide folique seul :

- Acide folique actavis 5 mg, comprimé,
- Acide folique ccd 5 mg, comprimé,
- Spéciafoldine® 5mg, comprimé.

Il existe de nombreuses spécialités contenant de l'acide folique en association avec d'autres principes actifs. Certaines seront notifiées dans le tableau ci-dessous, mais ce dernier n'est pas exhaustif. En effet, il existe 45 spécialités contenant de l'acide folique dans le répertoire des médicaments de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) [20].

Parmi les 45 spécialités contenant de l'acide folique, leur autorisation de mise sur le marché respective est :

- Valide : pour 15 spécialités pharmaceutiques,
- Abrogée : pour 20 spécialités pharmaceutiques,
- Suspendue : pour 1 spécialité pharmaceutique (Azinc complexe, gélule),
- Retirée : pour aucune spécialité pharmaceutique,
- Archivée : pour 9 spécialités pharmaceutiques.

Tableau V : Spécialités pharmaceutiques contenant de l'acide folique

Dénomination de la spécialité pharmaceutique	Quantité d'acide folique dans un cp	Autres principes actifs présents dans la spécialité
Etat de l'autorisation de mise sur le marché : valide		
Acide folique actavis 5 mg, cp	5 mg	-
Acide folique CCD 0,4 mg, cp	0,4 mg	-
Acide folique CCD 5 mg, cp	5 mg	-
Berocca® sans sucre, cp effervescent	0,4 mg	Chlorhydrate de thiamine, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, cyanocobalamine, nicotinamide, acide pantothénique, biotine, acide ascorbique, calcium, magnésium, zinc.
Berocca®, cp pelliculé	0,4 mg	Nitrate de thiamine, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, cyanocobalamine, nicotinamide, acide pantothénique, biotine, acide ascorbique, calcium, magnésium, zinc.
Cernevit®, poudre pour solution injectable ou pour perfusion	0,414 mg	Rétinol, cholécalciférol, alpha-tocophérol, acide ascorbique, thiamine, riboflavine, pyridoxine, cyanocobalamine, acide pantothénique, biotine, nicotinamide.
Elevit vitamine B9®, cp pelliculé	0,8 mg	Vitamine, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, pyridoxine, cyanocobalamine, acide ascorbique, cholécalciférol, alpha-tocophérol, pantothénate de calcium, biotine, nicotinamide, calcium, fer, cuivre, manganèse, magnésium, phosphore, zinc.

Fertifol® 400 µg, cp	0,4 mg	-
Soluvit®, lyophilisat pour usage parentéral	0,4 mg	Biotine, riboflavine, ascorbique (acide), cyanocobalamine, thiamine, nicotinamide, pyridoxine, acide pantothénique.
Spéciafoldine® 0,4 mg, cp	0,4 mg	-
Spéciafoldine® 5 mg, cp	5,0 mg	-
Supradyne®, cp effervescent	0,6 mg	Vitamine A, thiamine, vitamine B2, nicotinamide, pantothénique (acide), vitamine B6, biotine, cyanocobalamine, acide ascorbique, cholécalciférol, vitamine K 1, calcium, chrome, cuivre, fluor, iode, fer, magnésium, manganèse, molybdène, zinc, vitamine E, sélénium, phosphore.
Supradyne®, cp effervescent	0,2 mg	Vitamine A, thiamine, vitamine B2, vitamine B6, vitamine B12, acide ascorbique, vitamine D3, vitamine E, vitamine B5, biotine, nicotinamide, calcium, magnésium, phosphore, fer, manganèse, cuivre, zinc, chrome.
Supradyne®, cp pelliculé	0,2 mg	Vitamine A, chlorhydrate de thiamine, riboflavine, pyridoxine, cyanocobalamine, acide ascorbique, cholécalciférol, alpha-tocophérol, biotine, nicotinamide, acide pantothénique, calcium, magnésium, phosphore, fer, manganèse, cuivre, zinc , chrome
Tardyferon B9®, cp pelliculé	0,35 mg	Fer
Etat de l'autorisation de mise sur le marché : archivée		
Gerimax®, cp enrobé	0,1 mg	Ginseng, vitamine A, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, cyanocobalamine, nicotinamide, pantothénique (acide), acide ascorbique, zinc, cuivre, molybdène, nitrate de thiamine, vitamine E, magnésium, fer, manganèse, chrome.

1.10.1 Indications

Les indications de Spéciafoldine® 0,4 mg, sont : « lors *d'un désir de grossesse* : la prévention des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : *spina bifida*…) chez toutes les femmes, à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou traitées par certains antiépileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé.
Néanmoins le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformation reste indispensable » [21].

Les indications de Spéciafoldine® 5 mg, sont :

- « Les anémies macrocytaires par carence en acide folique,
- Les troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine,
- Les carences d'apport : malnutrition et éthylisme,
- La grossesse en cas de carence prouvée. Chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'AFTN (*spina bifida*…).

Néanmoins le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformation reste indispensable » [22].

1.10.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la spécialité Spéciafoldine® est caractérisée par une **absorption** rapide de l'acide folique en 5 à 20 minutes. Le pic sérique est, quant à lui, observé environ 1 à 2 heures après l'absorption.

Concernant sa distribution, l'acide folique diffuse dans l'ensemble des tissus et des liquides de l'organisme. Cependant, il se concentre dans le LCR et il est stocké dans le foie.
Le taux sérique moyen est compris entre 5 et 12 ng/ml et le taux intra-érythrocytaire moyen est de 200 à 900 µg/l [23].

L'élimination s'effectue par voie urinaire et fécale.

1.10.3 Contre-indications et Interactions médicamenteuses

La seule contre-indication au traitement par l'acide folique est un antécédent d'hypersensibilité à celui-ci ou à l'un des excipients du médicament.

Il existe des interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi. En effet, lors d'une prise concomitante d'acide folique et d'anticonvulsivants (phénobarbital, ou de phénytoïne ou de primidone) qui sont des inducteurs enzymatiques, il peut subvenir un risque de diminution des concentrations plasmatiques. Ceci, due à une augmentation de leur métabolisme hépatique où les folates possèdent un rôle essentiel de cofacteur. Cette prise concomitante nécessitera une surveillance médicale clinique. De plus, les taux plasmatiques pourront éventuellement être surveillés afin de réaliser si nécessaire une adaptation des posologies de l'antiépileptique pendant la durée du traitement.

1.10.4 Effets indésirables : étude réalisée évoquant un risque

Dans la littérature, les effets indésirables cités sont peu nombreux et rares [24]. Des troubles gastro-intestinaux sont parfois relevés ; ainsi que de très rares cas de réactions allergiques cutanées et de réactions anaphylactiques telles que de l'urticaire, un angiodème.

Un essai randomisé unique avait mis en évidence un risque légèrement augmenté de fausse couche lié à la prise d'acide folique. Mais une étude de Cohorte, réalisée en Chine a permis de comparer le nombre de fausses couches chez environ 22 000 femmes. Elles étaient primipares et avaient pris 0,4 mg d'acide folique par jour, cette supplémentation avait été mise en place avant la conception. Elle a comparé ces 22 000 femmes à 1871 autres femmes n'ayant pas eu de supplémentation en acide folique. Il n'est apparu aucune différence significative du taux de fausses couches entre ces deux groupes de femmes (9,3 % versus 9 %). Certes, cette étude de Cohorte n'est pas une preuve formelle mais elle confirme qu'avec un dosage de 0,4 mg d'acide folique, s'il existe le risque de fausse couche est vraiment très faible [25].

ACIDE FOLIQUE ET GROSSESSE

2 Acide folique et grossesse

2.1 Préambule

Dès le début de la grossesse, les besoins en acide folique sont augmentés ; du fait de l'expansion des tissus maternels : sang, utérus. Ces besoins perdurent durant la gestation en raison d'une croissance exponentielle du fœtus.

Une diminution des folates érythrocytaires et sériques est présente quasi constamment au cours de la grossesse, lorsque les femmes ne sont pas supplémentées en acide folique. Cette baisse des taux s'explique en partie par l'hémodilution et par les modifications métaboliques liées à la grossesse. De plus, le catabolisme de l'acide folique se trouve fortement accru durant cette période. La carence sera d'autant plus importante que les réserves en folates au début de la grossesse sont faibles.

Au cours de la grossesse, les folates favoriseront la multiplication cellulaire de l'embryon. En contribuant tout d'abord, à l'augmentation de la masse sanguine et en permettant plus largement la croissance du fœtus. Ils jouent aussi un rôle dans le métabolisme neurocérébral et dans la synthèse des neuromédiateurs.

Une carence en folates pourra être la cause de diverses pathologies et malformations. La responsabilité dans ces malformations serait due à l'accumulation d'homocystéine présente dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon. Un déficit en folates favorisera une hyperhomocystéinémie (HHCY), reconnue comme un facteur pouvant expliquer des fausses-couches et des pré-éclampsies [26]. Mais, cette carence dépendra aussi du polymorphisme génétique de la MTHFR (methylenetetrahydrofolate réductase : enzyme assurant la conversion de l'homocystéine en méthionine) et d'un déficit associé en vitamine B6.

Les mutations hétérozygotes, entrainant une réduction de l'activité de la MTHFR de 50 à 60%, ont une fréquence de 40 %. Quant aux mutations de la forme homozygote, elles entrainent une réduction d'activité de l'enzyme de 80 %, et sont présentes dans la population européenne avec une fréquence de 10 % [27].

La HHCY joue un rôle délétère sur l'organogenèse, elle est responsable d'AFTN, de certaines anomalies de type fente-palatine et de cardiopathies congénitales. Elle est considérée comme toxique et doit être neutralisée rapidement [28].

En Europe, sur 4500 AFTN par an, il est estimé que 70 % pourraient être évitées par supplémentation, à condition d'appliquer une bonne observance. Cette supplémentation peut être continuée au delà des deux premiers mois de grossesse car il n'y a pas de risque d'hypervitaminose [29]. Dans environ 95 % des cas, l'AFTN survient lors d'une grossesse chez une femme n'ayant aucun antécédent.

2.2 La supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle

2.2.1 Historique des recommandations de supplémentation en acide folique

Les premières recommandations concernant la prévention des AFTN datent de 1995 et ont été établies par la Société française de pédiatrie. Puis en 1997, le Collège national des gynécologues obstétriciens français a rédigé à son tour des recommandations.

Ces recommandations ont été officialisées en 2000 par les décrets de périnatalité, préconisant : « Une supplémentation systématique de toutes les femmes, durant la période périconceptionnelle : au minimum quatre semaines avant la conception et jusqu'à huit semaines après. Cette supplémentation sera réalisée à la posologie quotidienne de 0,4 mg.
Pour les femmes à risques, ayant des antécédents personnels et familiaux d'AFTN ou des femmes épileptiques sous traitement, la supplémentation sera alors de 5 mg par jour en période périconceptionnelle. De plus, pour toutes les femmes en âge de procréer, sera préconisée une alimentation équilibrée, particulièrement riche en acide folique » [30].

2.2.2 Les recommandations de l'HAS concernant un projet de grossesse

L'HAS, dans un document destiné à l'information des professionnels de santé a recensé les informations, les messages de prévention et les examens à proposer en cas de projet de grossesse. Elle a défini que « dès lors qu'ils expriment un projet de grossesse, toutes les femmes et tous les couples devraient bénéficier en période périconceptionnelle d'informations et de messages de prévention, et se voir proposer des interventions adaptées si besoin ».

Ce document a pour but de guider les professionnels de santé dans une démarche de consultation périconceptionnelle, puisque la visite prénuptiale a été supprimée depuis 2007.

En effet, lorsqu'un couple a un projet de grossesse, durant la période préconceptionnelle les futurs parents sont souvent plus réceptifs aux divers messages de prévention et d'éducation à la santé.

A l'item : « A quels traitement médicamenteux être attentifs ? » (cf. annexe 1), l'HAS indique que la prévention des AFTN nécessite un apport de folates et ce « à partir du moment où la femme a un souhait de grossesse, prescrire des folates lors de la consultation préconceptionnelle et prolonger la prise jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée à la dose de 400 µg par jour » [31].

2.2.3 Lien entre acide folique et malformations

Des hypothèses sont émises concernant l'action de l'acide folique. Toutefois il est difficile de déterminer comment la prise de celui-ci permet de diminuer le risque de survenue d'anomalie. Des études réalisées, lors de grossesses avec des AFTN ont permis de mettre en évidence :

- Des taux d'acide folique statistiquement plus bas en moyenne que les témoins mais ces taux n'étaient pas non plus effondrés.
- Une étude cas-témoins irlandaise (tableau VI), a permis de visualiser les valeurs médianes des taux plasmatiques chez des femmes ayant une grossesse avec AFTN et chez les femmes témoins [32].

Tableau VI : Résultats de l'étude cas-témoins irlandaise présentant les valeurs médianes des taux plasmatiques et intra érythrocytaires de folates [32]

	Taux plasmatiques de folates en µg/l	Taux intra-érythrocytaires de folates en µg/l
Femmes ayant une grossesse avec AFTN	3,47	269
Femmes témoins	4,59	338

En effet, les taux plasmatiques et intra-érythrocytaires de folates sont significativement plus faibles chez les femmes ayant eu une grossesse avec AFTN que les taux chez les femmes témoins. Ces taux diminués sont mis en cause et suspectés d'être en partie responsable de la survenue de ces grossesses avec AFTN.

Une synthèse comparant les différentes études de ce type a permis d'aboutir à une **différence des taux plasmatiques médians d'environ 38 %** (Intervalle de confiance à 95 % : [20-56%]) [33].

Toutefois aucun lien n'a pu être démontré entre l'incidence des AFTN et la présence d'une anémie macrocytaire, qui pourrait être due à une carence profonde en acide folique.

Seules des données de génétique (analyse des AFTN) donnent quelques éléments de réponse : pour un certain nombre de grossesses touchées par des AFTN, il a été remarqué que les circuits enzymatiques étaient atteints de déficience impliquant l'acide folique. La supplémentation en acide folique permet donc de compenser cette défaillance du système enzymatique [34-36].

2.2.4 Niveau optimal de supplémentation en acide folique et apport des associations

Quantifier le niveau optimal de supplémentation en acide folique demeure une question fondamentale qui n'est malheureusement pas encore résolue. En effet, selon certains si la supplémentation était réalisée à une posologie supérieure, une proportion plus importante d'anomalies pourrait être évitée. Selon Wald, avec une dose quotidienne recommandée d'acide folique de 4 mg, 82 % des AFTN pourraient être évitées et 85 % avec une dose de 5 mg. Cependant, au delà de 5 mg, le bénéfice supplémentaire serait négligeable [37,38].

L'ingestion de 5-methyl THF (forme circulante chez l'homme) pourrait présenter des avantages vis-à-vis de l'acide folique. En effet, des études *in vitro* ont montré qu'elle ne masquait pas les effets hématologiques d'un éventuel déficit en vitamine B12. Et elle échappe aux traitements qui inhibent la dihydrofolate réductase. Cependant, tout cela reste à prouver cliniquement [28].

Par ailleurs, l'association de l'acide folique combinée à d'autres vitamines ou oligo-éléments comme le fer peut avoir de réels effets bénéfiques. Comme l'a démontré la méta-analyse *Cochrane*, une supplémentation combinée en acide folique et en fer est associée à un poids de naissance plus élevé de 36 grammes. Cela a permis de réduire de 21 % les insuffisances pondérales (RR = 0,79 avec [IC 95 % : 0,61-1,03]), et de 15 % les naissances prématurées (RR = 0,85 avec [IC 95 % : 0,67-1,09]) [39].

2.2.5 Evaluation de l'évolution à distance des enfants issus d'une grossesse supplémentée en acide folique

Cette évaluation à distance de l'évolution des enfants, même si elle est assez limitée est rassurante. Deux séries de groupe d'enfants dont les mères avaient été supplémentées en acide folique durant la grossesse ont permis cette évaluation.

La première série porte sur une centaine d'enfants suivis jusqu'à environ sept ans au moins et a permis de conclure, qu'aucune différence portant sur la santé, le développement, l'audition ou la vision n'a été mise en évidence par rapport à la population générale.

La seconde série, a fait état du suivi de 3713 enfants, par une cohorte jusqu'à environ l'âge de 11 mois. Il en a été de même, aucune différence en termes de croissance ou de développement n'a été mise en évidence, entre les enfants exposés *in utero* à l'acide folique et les témoins [40,41].

Ces deux études confirment l'innocuité de cette supplémentation, déjà connue et prouvée chez la mère et fortement suspectée chez les enfants dont les mères avaient été supplémentées. Ces deux études portant sur le suivi des enfants jusqu'à onze mois et sept ans prouvent qu'il n'y a aucune différence en termes de développement chez les enfants des mères supplémentées.

2.2.6 Recommandations concernant des cas particuliers de supplémentation en acide folique

2.2.6.1 Grossesse après un bypass gastrique

La prévalence de l'obésité de l'adulte ne cesse d'augmenter et atteint 15 % de la population mondiale en 2012. Les personnes subissant une chirurgie bariatrique sont de plus en plus nombreuses. Il a été dénombré 21500 actes chirurgicaux en 2009. Les femmes en âge de procréer sont alors largement concernées.

De nombreuses complications peuvent apparaître suite à un bypass, tels que des risques chirurgicaux, des troubles fonctionnels, nutritionnels… Ces interventions exposent à des risques nutritionnels, en raison de plusieurs mécanismes qui en découlent :

- Une réduction des apports alimentaires,
- Une diminution des sécrétions gastriques,
- L'exclusion de l'absorption alimentaire du duodénum et jéjunum proximal,
- Une asynergie entre le bol alimentaire et les sécrétions bilio-pancréatiques.

Suite à ces différents processus, un risque de carence en fer, vitamine B12, calcium, acide folique et protéines existe. Le tableau VII présente les substitutions proposées en cas de carences avérées après un bypass.

La principale complication et la plus redoutée demeure la carence en folates. En effet, trois cas d'AFTN ont été rapportés chez des femmes qui n'étaient pas supplémentées. Comme l'indique le tableau VII, en cas de carence avérée en folates, une supplémentation sera nécessaire. Elle ne sera pas de 400 µg/jour mais de 1 à 5 mg. Cependant, il n'existe aucune recommandation officielle concernant une posologie prédéfinie puisqu'elle dépend de chaque femme, de l'importance de la réduction de ces apports alimentaires et de la diminution de l'absorption des vitamines [42].

Tableau VII : Substitutions recommandées en cas de carences nutritionnelles après un bypass (titan.medhyg.ch)

Nutriment concerné	Substitution proposée
Fer	50-100 mg/jour, per os En cas de carence sévère : perfusion intraveineuse (fréquence et dose à évaluer en fonction de chaque situation)
Vitamine B_{12}	1000 µg i.m. tous les 1-3 mois, après administration d'une dose de charge 1-2 fois par semaine pendant 2-4 semaines Remarque : l'administration per os est le plus souvent inefficace et par conséquent très peu employée
Folate	1-5 mg/jour
Calcium + vitamine D_3	Au moins 1000 mg/jour de calcium et 400 UI/jour de vitamine D_3
Zinc	5-10 mg/jour
Magnésium	300 mg/jour
Vitamine B_1	100-300 mg/jour
Vitamine B_6	40 mg/jour

2.2.6.2 Femmes ayant un antécédent personnel ou familial de grossesse avec AFTN

Lorsque dans une famille, un proche parent est atteint d'une AFTN, il y a un risque accru d'avoir un enfant porteur d'une AFTN. En effet, les couples qui ont déjà eu un enfant atteint d'une AFTN présentent un risque de récidive de 2 à 5 %. Celui-ci varie selon le risque de base dans la population. Concernant le risque dans une fratrie, et les parents au 2ème degré, le risque est alors de 1 à 2 %. Mais au niveau du 3ème degré ce risque passe alors de 0,5 à 1 %. Par contre, chez les personnes atteintes d'une AFTN, ce risque est de 4 % et ne varie pas selon le risque dans la population [43].

Une étude multicentrique : la *MRC Vitamin Study*, a prouvé qu'une dose pharmacologique de 4 mg d'acide folique diminue de 71 % le risque de récidive (0,8 % *versus* 4,3 % avec un RR = 0,29 ; et avec [IC 95 % : 0,11 – 0,71]) [28,44].

Cette étude, ainsi que d'autres, avec les conclusions qui en découlent, prouvent l'intérêt d'une supplémentation en acide folique, avec un dosage de 4 mg. Il serait donc souhaitable de disposer d'un dosage de 4 mg d'acide folique ; dosage avec lequel la plupart des études ont été réalisées, mais ce dernier n'est pas disponible.

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une supplémentation chez les femmes enceintes : « Pour les femmes à risques, ayant des antécédents personnels et familiaux d'AFTN ou des femmes épileptiques sous traitement ; la supplémentation sera alors de 5 mg par jour en période périconceptionnelle » [30]. Les recommandations préconisent un dosage à 5 mg, car seule cette posologie supérieure à 4 mg est disponible sur le marché et il est nécessaire que la supplémentation soit d'au moins 4 mg par jour.

2.2.6.3 Femmes épileptiques

Les femmes épileptiques représentent 0,5 % de la population des femmes enceintes. Elles sont dans une très grande majorité traitées par anticonvulsivants. Ces traitements anti-épileptiques peuvent également être utilisés dans des pathologies psychiatriques, lors de troubles bipolaires mais aussi en neurologie afin de soulager des douleurs ou des migraines.

Lorsqu'une grossesse est désirée chez une femme épileptique, il sera nécessaire de faire le point sur l'effet tératogène de son traitement antiépileptique. L'acide valproïque, actuellement le plus tératogène de tous, augmente considérablement, le risque d'avoir une grossesse affectée par une AFTN. En effet, il est alors autour de 1,5 % et d'environ 1 % en cas de prise de carbamazépine [45, 46]. De surcroit ce risque est décrit comme plus élevé en cas d'obésité ou de diabète maternel [47, 48].

La prévalence des malformations chez les femmes enceintes traitées par anti-épileptiques est multipliée par 2 voire 3 par rapport à la fréquence de base des malformations. Cette augmentation sera d'autant plus élevée que l'épilepsie est ancienne, mal équilibrée et avec des crises convulsives généralisées au premier trimestre [49 -51].

La connaissance d'un risque malformatif, plus élevé chez les nouveau-nés issus de mères épileptiques traitées, est connue depuis la fin des années soixante. Les recommandations actuelles sont en faveur d'une supplémentation chez les femmes enceintes : « Pour les femmes à risques, ayant des antécédents personnels et familiaux d'AFTN ou des femmes épileptiques sous traitement ; la supplémentation sera alors de 5 mg par jour en période périconceptionnelle » [30]. Même si les données n'affirment pas un intérêt formel à la supplémentation en acide folique chez ces femmes épileptiques [52,53].

A ce jour, le risque majeur de malformations est causé par une polythérapie [54]. La première mesure à envisager lors d'un désir de grossesse, afin de réduire le risque malformatif est de diminuer le dosage du traitement anti-épileptique. Il sera privilégié dans ce cas une monothérapie, à la plus petite dose efficace [25].

Il a longtemps été pensé que l'épilepsie maternelle était un terrain favorisant l'apparition d'anomalies congénitales. Cependant, de récents travaux ont mis en évidence que le rôle

propre de cette maladie n'est pas au premier plan responsable de ces malformations. Cela a pu être démontré grâce à [55] :

- ✓ Plusieurs cohortes de femmes enceintes épileptiques traitées par lamotrigine (un des antiépileptiques entraînant le moins de malformations), chez ces femmes, la fréquence des malformations n'est pas augmentée par rapport à la population générale.
- ✓ Des études récentes chez des femmes épileptiques non traitées : lorsque la grossesse se déroule avant le diagnostic de la maladie, ou lorsque que le traitement épileptique a pu être interrompu pour la planification d'une grossesse.

La majoration du risque tératogène chez les femmes épileptiques traitées est principalement attribuable au traitement et non à la maladie elle-même. De plus, cette majoration varie en fonction de la molécule utilisée.

Ce traitement antiépileptique entraîne [56] :

- Une modification du statut en folates.
- Une baisse des folates sériques et globulaires. Celle-ci est inversement corrélée au nombre d'anticonvulsivants administrés et à l'ancienneté de l'épilepsie.

Selon le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens Français) : « la supplémentation en acide folique est efficace pour corriger la déficience en folates des épileptiques traités et permet de retrouver des concentrations » [57].

Selon le CRAT (Centre de référence des agents tératogènes), il n'y aurait : « Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non) ». En effet, des études démontrent l'inefficacité de la supplémentation en acide folique (quelle que soit sa posologie : 0,4 ou 5 mg/j) chez des femmes traitées par antiépileptiques, y compris ceux qui sont responsables d'AFTN (carbamazépine et acide valproïque) [58].

Aucune étude n'a démontré l'efficacité de l'acide folique dans la prévention des malformations chez la femme épileptique sous traitement antiépileptique.

Cet avis du CRAT se justifie car les antiépileptiques sont tératogènes et qu'il est peu probable que seul l'apport de folates suffise à contrer ces effets. Cependant, même si cette supplémentation n'a pas prouvé son utilité chez les femmes épileptiques traitées, son

efficacité dans la prévention d'autres malformations, et sa probable innocuité font qu'il est important de suivre les recommandations.

2.2.6.4 Besoins en folates durant la lactation

Peu de données concernant les besoins en folates durant l'allaitement sont disponibles. Cependant, il a été prouvé que le catabolisme des folates n'est pas augmenté de manière significative par rapport à celui des femmes enceintes [59].

Une évaluation a donc été réalisée, basée sur :

- une teneur moyenne du lait de femme en folates de 50 µg/l (avec un coefficient de variation d'environ 12,5 %),
- un volume de lait quotidien d'environ 750 ml,
- une biodisponibilité de 50 %.

En tenant compte de ces paramètres, le besoin supplémentaire est environ estimé à 100 µg/j. Ce qui correspond à un apport de 280 µg/j pour les 6 premiers mois de l'allaitement [60].

Cependant, cette valeur de 50 µg/l (120 nmol/l) n'est pas réellement représentative. En effet, des valeurs bien supérieures, aux environs de 250 nmol/l ont été mises en évidence, par d'autres techniques. Ce qui entraîne un accroissement des apports en folates de 150 µg/j pour compenser les pertes contenues dans le lait. Les apports conseillés pour les femmes allaitant sont les mêmes que ceux préconisés durant la grossesse (environ 500 µg/j) [61].

2.2.7 Programme National Nutrition Santé

En France, plusieurs campagnes d'informations ont été menées en 2000, en 2004 et au dernier trimestre de l'année 2007 avec l'édition d'une brochure du PNNS (cf. annexe 2), spécialement destinée aux femmes enceintes. D'autre part, des fascicules à destination des professionnels de santé ont été élaborés (cf. annexe 3).

Une nouvelle campagne informative à destination des femmes en désir d'enfant, a été mise en place en février 2013, avec un titre accrocheur et explicite pour les sensibiliser aux précautions à prendre avant une grossesse :

Figure 10 : Première page de couverture de la campagne d'information de février 2013

(www.inpes.sante.fr/)

Cette brochure informative est destinée à prodiguer des conseils alimentaires (cf. annexe 4), en répertoriant les aliments riches en vitamine B9. Mais aussi des conseils pertinents, concernant la supplémentation médicamenteuse en acide folique :

- Prise de cette supplémentation dès le projet de grossesse, et à poursuivre durant les trois premiers mois de la grossesse.

- Pas d'automédication : mise en garde vis-à-vis des compléments alimentaires, pouvant contenir d'autres vitamines ou oligo-éléments, dont la consommation n'est pas forcément indiquée.

Figure 11 : Conseils concernant la supplémentation médicamenteuse (février 2013) (www.inpes.sante.fr/)

Certains comprimés ont un statut de compléments alimentaires et sont destinés à la femme enceinte. Bien qu'ils contiennent de l'acide folique, d'autres vitamines non nécessaires entrent dans leur composition. C'est le cas de la vitamine A, pour laquelle, il est préférable de ne pas augmenter les apports en début de grossesse, car de fortes doses pourraient avoir un effet délétère sur l'embryon [28].

2.2.8 Des recommandations peu suivies

2.2.8.1 Etude du centre de Pharmacovigilance de Toulouse

Une étude descriptive a été réalisée par le centre de pharmacovigilance de Toulouse, à partir de données de la caisse régionale d'assurance maladie. L'objectif de celle-ci était de déterminer si les prescriptions d'acide folique chez les femmes enceintes de la Région Midi-Pyrénées étaient conformes aux recommandations. Les recommandations officielles [30] étant en prévention primaire : 0,4 mg par jour ; en prévention secondaire ou en cas de traitement épileptique : 5 mg par jour, cela 4 semaines avant le début de la grossesse et 8 semaines après.

Pour cette étude, toutes les femmes relevant du régime général et ayant accouchées en Midi-Pyrénées, entre le 01/04/2008 et 30/06/2008 ont été inclues. Les données de prescription de 3319 femmes enceintes ont ainsi été analysées.

Parmi ces 3319 femmes, 46,1 % ont eu au moins une délivrance d'acide folique durant leur grossesse, de fait 53,9 % n'en n'ont pas eu.
De plus, le problème est le plus souvent, que ces femmes ont pris l'acide folique en dehors de la période recommandée (soit après la fermeture du tube neural). Seules 6,4 % des femmes ont eu une délivrance d'acide folique avant le début de la grossesse et 29,8 % l'ont poursuivie au cours des deux premiers mois.

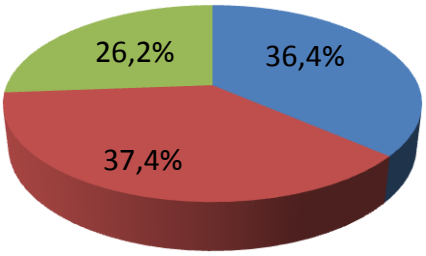
Seulement 1,5 % des femmes ont pris de l'acide folique durant toute la période recommandée.

Cette étude reflète le manque de suivi des recommandations. Il s'avère indispensable de sensibiliser les professionnels de santé et surtout les femmes en âge de procréer (car la supplémentation doit être initiée un mois avant la grossesse) à l'intérêt de la prise d'acide folique [62].

2.2.8.2 Enquête menée auprès des professionnels de santé du Maine-et-Loire

Cette enquête a été réalisée auprès des professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues) en charge du suivi des grossesses dans le Maine-et-Loire entre août et décembre 2007 [30].

- Habitudes de prescription des médecins généralistes (N = 107)



- Médecins généralistes prescrivant de l'acide folique à toutes les femmes
- Médecins généralistes prescrivant de l'acide folique seulement aux femmes à risque
- Médecins généralistes ne prescrivant pas d'acide folique

Figure 12 : Habitudes de prescription de l'acide folique par les médecins généralistes [30]

Parmi les 36,4 % de médecins généralistes prescrivant de l'acide folique à toutes les femmes, seulement 21,5 % suivent les recommandations préconisées par les décrets de périnatalité.

- Causes de non-prescription de la supplémentation en acide folique (AF) à toutes les femmes

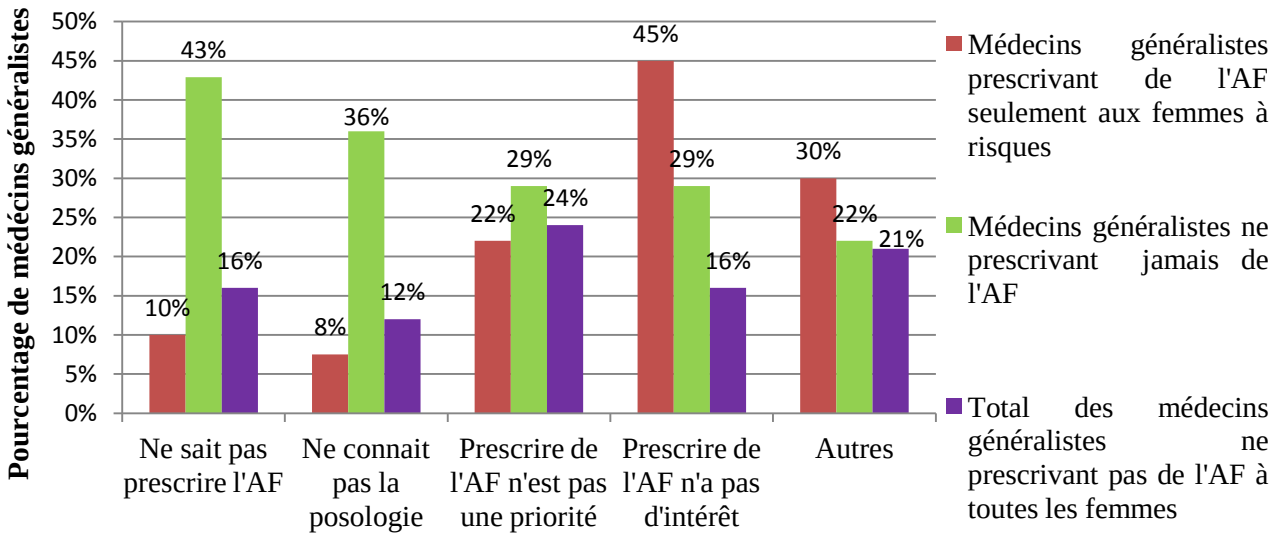


Figure 13 : Causes de non-prescription de la supplémentation en acide folique à toutes les femmes par les médecins généralistes [30]

Il est fort regrettable, qu'à l'heure actuelle, l'intérêt de l'acide folique ne soit pas perçu par l'ensemble du corps médical. En effet, cette étude montre que 24 % des médecins généralistes ne prescrivent pas d'acide folique, car pour eux cette prescription n'est pas une priorité dans le suivi de la grossesse.

De surcroit, cette étude montre que la majorité des médecins ne prescrivent pas l'acide folique, par méconnaissance de ce protocole et de la posologie appropriée à prescrire.

Seulement 56 % des médecins généralistes affirment connaitre le décret de périnatalité qui fixe les recommandations de prescription de l'acide folique, alors que cette connaissance est acquise par tous les gynécologues interrogés.

- Habitudes de prescription des gynécologues (N = 25)

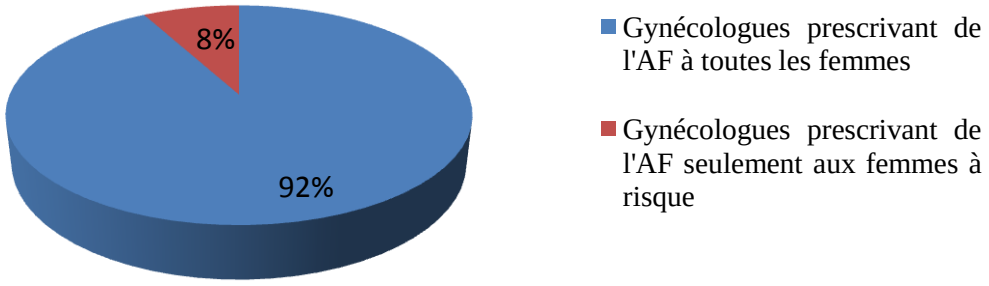


Figure 14 : Habitudes de prescription de l'acide folique par les gynécologues [30]

Parmi les 92 % de gynécologues prescrivant de l'acide folique à toutes les femmes, seulement 64 % des prescriptions sont conformes aux recommandations préconisées par les décrets de périnatalité.

- **Conclusion :**

A travers cette enquête menée en Pays de Loire, il en résulte que de réelles difficultés subsistent quant à la prescription de l'acide folique selon les recommandations, par les médecins généralistes. Certaines difficultés sont dues à un manque de connaissance de la posologie ou de la durée de prescription. Cependant, quelques médecins ne prescrivent pas d'acide folique car selon eux cette prescription n'est pas une priorité ou pire encore ne présente pas d'intérêt. Il est fort regrettable de constater que malgré les multiples études réalisées prouvant son efficacité, les prescripteurs continuent de l'ignorer.

Toutefois, la prescription semble devenue beaucoup plus « automatique » et prioritaire pour les gynécologues. En effet, 92 % d'entre eux prescrivent de l'acide folique à toutes les femmes. Cela est encourageant et montre à quel point il est essentiel de poursuivre l'information auprès des divers prescripteurs.

2.2.8.3 Etude de la base de données EFEMERIS 2004-2008 : médicaments et grossesse

Cette étude permet d'analyser l'évolution des prescriptions de médicaments remboursés et délivrés aux femmes enceintes de 2004 à 2008 en Haute-Garonne.

Il a tout d'abord été observé que les quatre principes actifs remboursés, les plus prescrits et délivrés sont stables sur les différentes périodes de l'analyse. Avec en tête des prescriptions :

- le paracétamol qui touche presque 60 % des femmes, suivi par
- le fer, pour lequel près de 50 % des femmes sont concernées, puis vient ensuite
- l'acide folique pour 40 % des femmes
- et enfin, le phloroglucinol qui concerne 35 % des femmes.

Même si l'acide folique fait partie des quatre médicaments les plus prescrits, sa prescription ne concerne que 40 % des femmes. Cela ne tient compte ni des durées de prescription, ni de la période à laquelle l'acide folique est prescrit, ce qui nuance énormément ce résultat.

D'autre part une diminution des délivrances de l'acide folique remboursé a été remarquée ; en 1996, 60 % des femmes étaient concernées par ces prescriptions contre seulement 45 %, en 2008. Ce qui est en totale opposition avec les recommandations. Cette étude ne prend cependant pas en compte un éventuel apport d'acide folique par des compléments nutritionnels, contenant diverses substances dont l'acide folique, car elles ne sont pas remboursées (absente de la base d'assurance maladie).

Des enquêtes, menées en Chine et en Irlande auprès de Cohorte de femmes enceintes ont permis de mettre en avant des recommandations concernant la prise d'acide folique bien suivies : avec un taux d'exposition de 65,2 % pour la Chine, et de 85 % en Irlande [63].

2.3 Prévention de certaines malformations par une supplémentation en acide folique

L'étiologie des anomalies congénitales reste inconnue dans la plupart des cas, excepté une exposition à un agent tératogène tels que les anti-épileptiques, le lithium, *etc.* Les préventions primaires envisageables sont donc très peu nombreuses. Cependant, la supplémentation en acide folique est une des rares préventions primaires qui permet de limiter l'apparition de certaines malformations.

Selon les états, les recommandations actuelles varient. En effet, si l'efficacité de la prise d'acide folique dans la prévention des AFTN est démontrée et reconnue en France, ça n'est pas le cas pour d'autres malformations (cardiaques, de l'appareil urinaire…).

Par exemple au Canada, le Comité de génétique et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues, ont rédigé des directives cliniques qui stipulent : « Il a été prouvé que la prise de suppléments d'acide folique était aussi favorable à la prévention d'autres anomalies congénitales telles que les malformations cardiaques congénitales, les anomalies de l'appareil urinaire, les fentes orofaciales, les anomalies des membres et la sténose du pylore » [64].

2.3.1 Malformations résultant d'un défaut de fermeture du tube neural

Dans le monde, les AFTN touchent chaque année environ 250 000 grossesses [38]. En France, il est estimé qu'une grossesse sur 1000 est affectée par ces malformations, soit environ 700 grossesses par an. Dans 95 % des cas, ces malformations surviennent chez des femmes sans antécédent de ce type, ni facteur de risque particulier.
Ces malformations font l'objet d'un dépistage anténatal, qui permet neuf fois sur dix de réaliser une interruption médicale de grossesse, qui ne sera pas dénué de conséquence psychologique pour le couple concerné. En France, chaque année on enregistre encore entre 25 et 50 enfants qui naissent atteints de ces malformations. Néanmoins ils survivent mais seront porteurs de graves handicaps [30].

2.3.1.1 Présentation des AFTN

Parmi les malformations congénitales répertoriées, les défauts de fermeture du tube neural comprennent principalement l'hydrorachis externe rétromédulaire (le *spina bifida*) et l'anencéphalie.

Le *spina bifida* inclut : le méningocèle, le myéloméningocèle et le lipoméningocèle. D'autres anomalies moins fréquentes de type : l'encéphalocèle, le cranio-rachischisis, des anomalies doubles du tube neural, l'acrânie, l'exencéphalie et le facio-cranioschisis (figure 15) sont aussi les conséquences de ces malformations.

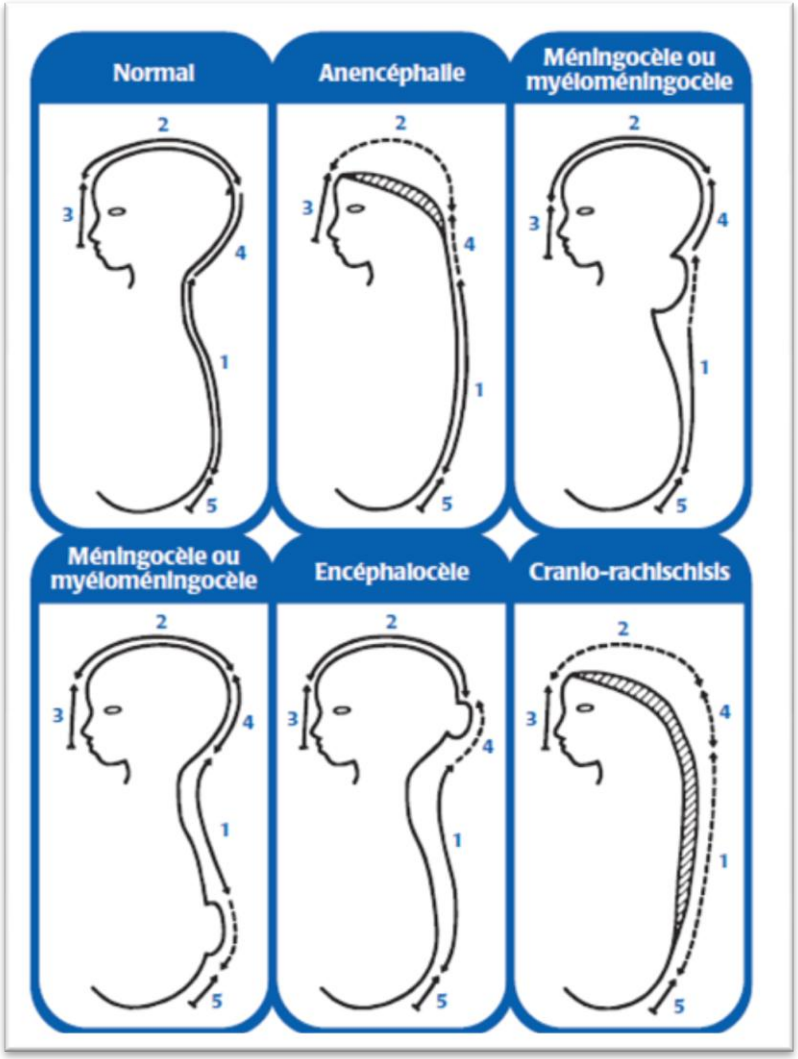


Figure 15 : Représentations schématiques de quelques AFTN

(phac-aspc.gc.ca)

- Evolution des fœtus porteurs de ces AFTN

Les AFTN surviennent tôt dans la vie embryonnaire, elles ont lieu au cours des troisièmes et quatrièmes semaines de grossesse, au moment de la formation du tube neural.

Ces malformations sont graves, en effet l'anencéphalie sera incompatible avec une vie extra-utérine. Les nouveau-nés porteurs d'une anencéphalie ou d'un cranio-rachischisis meurent dans les jours suivant leur naissance. Aucun traitement ne peut modifier cette évolution clinique quels que soient les soins prodigués.

Concernant le *spina bifida*, il entrainera des incapacités importantes. Les nouveau-nés atteints de cette malformation peuvent survivre mais leur état de santé nécessitera de nombreux soins médicaux et chirurgicaux. Le taux de survie serait de 52 % dans la troisième décennie de vie chez des personnes nées avec une AFTN [65], et passerait à 68 % chez des personnes nées avec AFTN dont l'anomalie a été réparée chirurgicalement peu après la naissance [66].

2.3.1.2 Etiologie des AFTN

Même si dans la majorité des cas, l'étiologie est difficile à déterminer, il a été suspecté certaines causes.

L'association de deux polymorphismes : comme par exemple, les polymorphismes 677 C >T et 1298 A>C de la MTHFR, pourraient augmenter le risque d'AFTN et provoquer des avortements spontanés [67].

Un mécanisme auto-immun a été mis en évidence chez 9 mères (sur 12 femmes étudiées) ayant eu un enfant atteint d'AFTN. Elles étaient porteuses d'anticorps anti-récepteurs de l'acide folique. Chez l'animal, il a été démontré que la pathogénicité de ces anticorps qui bloquent l'absorption intracellulaire de l'acide folique, pourrait expliquer la survenue d'AFTN chez des femmes n'ayant pas de carence vitaminique [68, 69].

2.3.1.3 Développement embryonnaire du tube neural

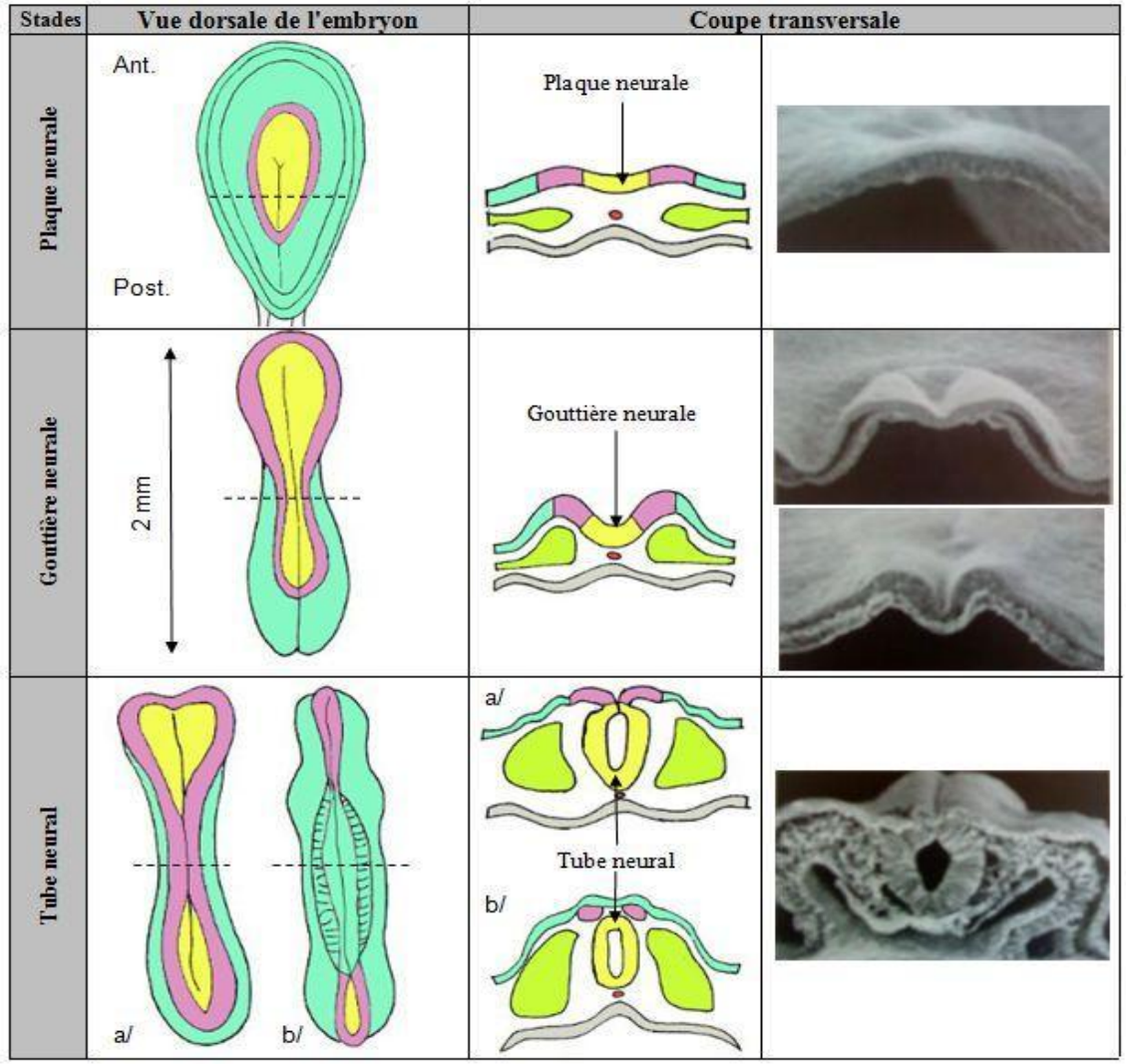
Un revêtement ectodermique est distingué, feuillet le plus externe, qui deviendra la peau. Ce dernier environ 18 jours après la fécondation va s'épaissir et se différencier en plaque neurale. Cette plaque neurale constituera l'élément le plus précoce du système nerveux.

Une invagination de cette plaque neurale sera observée, créant ainsi le sillon neural dont les parois forment alors la gouttière neurale. Ces parois vont se rapprocher pour former le tube neural vers le 28ème jour (figure 16).

Deux extrémités sont présentes au niveau de ce tube neural : l'extrémité rostrale au niveau du neuropore antérieur ; et l'extrémité distale au niveau du neuropore postérieur.

La lumière du tube neural quant à elle, sera à l'origine du système ventriculaire. Lors de cette formation, un amas de cellules se détachera et constituera la crête neurale qui sera à l'origine des cellules de Schwann, des méninges et des neurones de racines crâniennes et rachidiennes postérieures ainsi que des ganglions du système végétatif.

Lors de la quatrième semaine d'embryogénèse, un sillon limitant se formera, creusant ainsi le tube neural dans le sens longitudinal [70].



Légende :

----- Plan de coupe

Ectoderme

Plaque neurale, Gouttière neurale, Tube neural

Notochorde

Replis ectodermique à l'origine des crêtes neurales

Mésoderme

Endoderme

Figure 16 : Formation du tube neural

(acces.ens-lyon.fr)

2.3.1.4 Le spina bifida

Les AFTN correspondent à un défaut de fermeture du corps et des lames postérieures, d'un ou plusieurs arcs vertébraux postérieurs, qui entourent le système nerveux central pendant la phase embryonnaire.

Le terme *spina bifida*, qui signifie « épine bifide » désigne l'absence de fusion des arcs vertébraux postérieurs. Diverses formes anatomiques seront distinguées.

Le *spina bifida* a une incidence de 2,6/10000 en France, c'est la plus fréquente des AFTN. Cette malformation sera de gravité variable qu'elle soit *aperta* ou *oculta* (ouverte ou fermée). Diverses localisations d'anomalies existent, c'est toutefois dans la région lombo-sacrée qu'elles sont le plus répandues (type méningocèle ou myéloméningocèle ou spina lipome) [71].

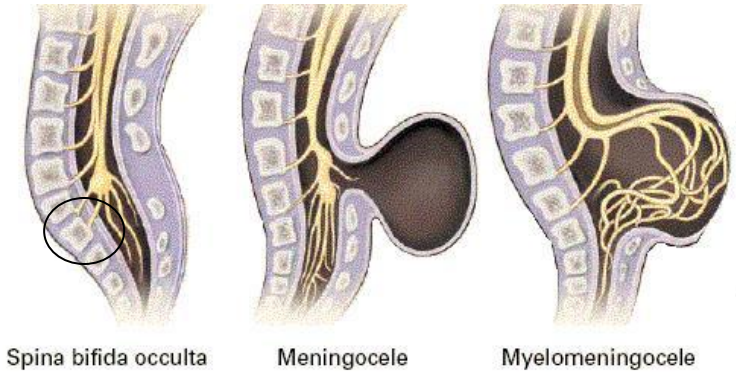


Figure 17 : Représentation schématique du spina bifida occulta, méningocèle et myeloméningocèle

(humpath.com)

Deux *spina bifida* seront distingués :

- Les dysraphies spinales ouvertes ou ***spina bifida aperta***, appelé couramment *spina bifida* sans précision et qui sont dites ouvertes en raison de la rupture du revêtement cutané.

Dans ce cas, un ou plusieurs des arcs vertébraux ne se sont pas développés au niveau lombo-sacré comme ils le devraient. Les structures méningées et nerveuses saillissent alors à travers l'ouverture de ces arcs vertébraux non fusionnés. Cette forme est donc fréquemment associée

à une hernie des méninges : *méningocèle* (*spina bifida* associé à un kyste méningé formé d'une poche d'arachnoïde contenant du liquide céphalo-rachidien) et/ou une hernie de la moelle épinière : *méningomyélocèle* (cas le plus fréquent où les structures nerveuses sont présentes dans la tuméfaction) [72] (figure 17).

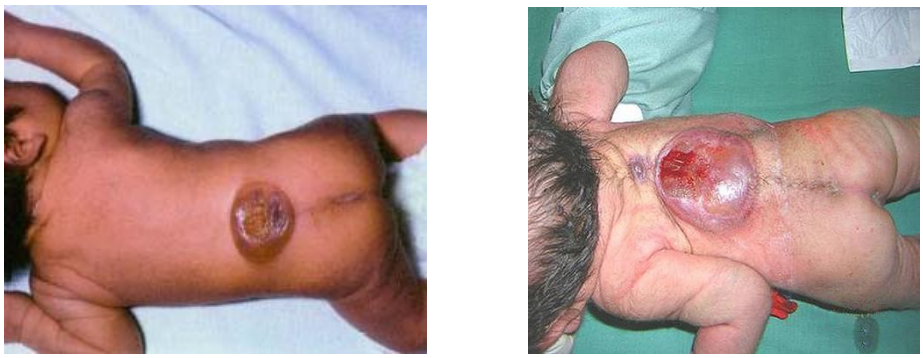


Figure 18 : Nouveau-nés porteurs d'un spina bifida aperta

(bioquest.nl ; picstopin.com)

- Le ***spina bifida occulta*** (caché), quant à lui est le plus souvent asymptomatique.

Dans ce cas, on ne décèle pas de hernie de tissu nerveux, ni d'ouverture ou de déformation cutanée dans la région lombo-sacrée. La peau en regard de l'anomalie peut rester normale ou présenter une zone très poilue, un nævus ou un hémangiome ou une petite dépression du derme. Il est très fréquent (10 % de la population), sans conséquence, et n'est dépisté qu'à la suite d'une radiographie.

La figure 19 révèle une fermeture incomplète de la partie postérieure de la vertèbre. Dans cette forme, la fente reste très limitée, et la moelle épinière n'en dépasse pas.

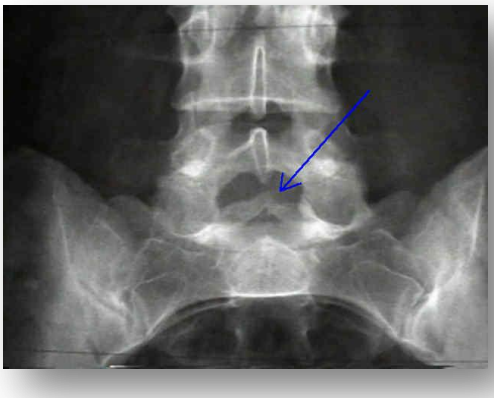


Figure 19 : Radiographie révélant la fermeture incomplète d'un spina bifida occulta

(wheelessonline.com)

2.3.1.5 L'anencéphalie

L'anencéphalie est une forme gravissime d'AFTN, et est létale. Elle correspond à la non-fermeture du tube neural au niveau du pôle céphalique (non-fermeture de la boîte crânienne). Sa fréquence est de 1/5000 à 1/2000 et représente environ 40 % des AFTN [73].

Diverses formes existent : l'exencéphalie, l'acrânie, l'encéphalocèle, ainsi que des malformations révélées à l'échographie dues à une absence totale ou partielle de voûte crânienne et un cerveau réduit voire absent [71].

L'anencéphalie est due au même mécanisme que les formes exposées ci-dessus, mais localisé au niveau céphalique. En l'absence de voute crânienne, le cerveau matérialisé par une masse de tissu atrophique se trouve exposé dans la cavité amniotique et le plus souvent associé à une absence de fermeture de la moelle cervicale.

L'encéphalocèle est une déhiscence de la partie occipitale de la boîte crânienne, qui entraine la formation d'une hernie de l'encéphale ou des méninges.

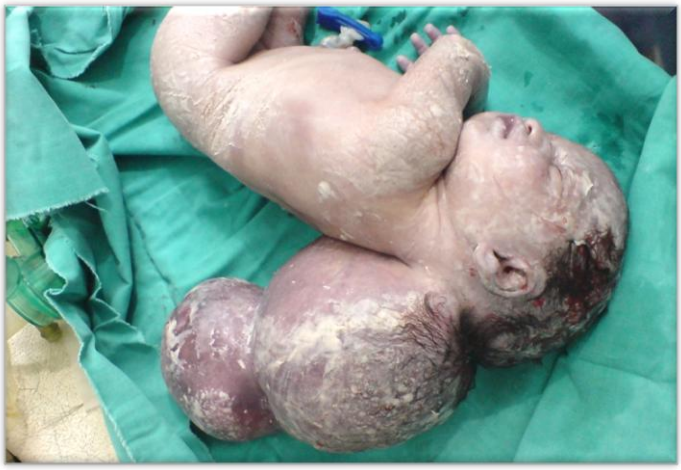


Figure 20 : Encéphalocèle

(commons.wikimedia.org)

2.3.1.6 Diagnostic de ces malformations et conséquences

Le dépistage actuel est basé sur l'arrêté du 23 juin 2009, fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21**.** Celui-ci permet entre autre, de dépister la trisomie 21 ainsi que d'autres anomalies chromosomiques comme la trisomie 13, 18 ou la triploïdie. D'autre part, elle permet le dépistage d'anomalies non chromosomiques comme les AFTN ou de la paroi abdominale, mais aussi la mort fœtale *in utero.*

Le marqueur permettant le diagnostic des AFTN est l'alpha-foetoprotéine (AFP). Cette glycoprotéine présente une grande homologie avec l'albumine. Elle est codée par un gène qui se situe sur le chromosome 4. Ce gène s'exprimera dans le sac vitellin puis dans le foie fœtal.

Dans le sang fœtal, l'AFP atteint un pic vers la 14ème semaine d'aménorrhée (SA). Puis de la 14ème à la 30ème SA, l'AFP augmente dans le sang maternel. Enfin de la 30ème SA jusqu'à la fin de la grossesse, cela va décroître. L'élimination urinaire de ce marqueur se fait vers le liquide amniotique à des concentrations plus faibles, de l'ordre du mg/l, avec un pic observé vers la 16ème SA. Et ensuite cette concentration diminuera comme dans le sang maternel jusqu'à la fin de la grossesse.

L'AFP permet de diagnostiquer environ 85 à 90 % des AFTN ; de l'ordre d'environ 80 % des *spina bifida* ouverts et 100 % des anencéphalies.

Lorsque l'AFP est élevée sans cause clinique, une demande d'échographie orientée sera faite afin de rechercher une anomalie fœtale de type : non fermeture du tube neural ou de la paroi abdominale. Des cas plus rares d'épidermolyses bulleuses ou de syndromes néphrotiques finlandais (caractérisé par une fuite protidique qui débute pendant la vie fœtale) pourront aussi en être la cause [74].

En cas de *spina bifida*, l'AFP est augmentée. La valeur sera considérée comme pathologique au dessus de 2,5 MoM (multiple of the median). Cependant, on note une proportion non négligeable de *spina bifida* avec une AFP comprise entre 2 et 2,5 MoM. C'est pour cela, qu'à partir de 2 MoM, l'échographe est particulièrement attentif aux signes indirects évoquant un *spina bifida*.

Dans les anencéphalies, les taux d'AFP sont beaucoup plus importants, la plupart du temps supérieurs à 4 MoM et détectables à l'échographie.
Lorsque l'AFP est basse, cela peut évoquer de rares cas (1/100000) de déficit congénital en AFP chez la mère. Cependant ce déficit n'entrainera aucune conséquence invalidante chez le fœtus (cf. annexe 5).

Les méningocèles (ou spina lipome) sont des AFTN épidermisés. Ils peuvent être silencieux et donc n'entrainer aucune modification de l'AFP amniotique et maternelle. La recherche des signes cliniques indirects à l'échographie est en soi plus lisible que l'anomalie sur le rachis.

Entre 1997 et 2004, le dosage de l'AFP a permis de diagnostiquer 679 cas d'AFTN dans le cadre de dépistage de la trisomie 21 au 2ème trimestre de grossesse. Le dépistage de la trisomie 21 au 1er trimestre ne permet pas de dépister ces anomalies car l'AFP n'est pas utilisable à ce terme de la grossesse [71]. Lorsque ces AFTN sont découvertes, elles entraînent la proposition d'une interruption médicale de grossesse. Ce diagnostic entraine un risque pour les grossesses futures. En effet, comme vu précédemment, le risque de récidive est de l'ordre de 2 à 5 % après un enfant atteint d'AFTN. Et ce risque passera à 20 % après deux enfants atteints.

Les cas les plus graves de *méningomyélocèle,* s'accompagnent de symptômes neurologiques et peuvent entrainer par exemple, des paralysies des membres et des modifications de la continence urinaire et fécale.
Si l'écoulement de liquide cérébro-spinal ne se fait plus normalement cela pourra entraîner une augmentation de volume et de pression dans les ventricules cérébraux : l'hydrocéphalie. Cet état peut se traiter par l'implantation d'un shunt artificiel [75].

Le *spina bifida occulta*, entrainera des formes variables de troubles comme des problèmes moteurs, une légère altération de la sensibilité, des atteintes du colon, voire une incontinence urinaire.

La capacité à se déplacer de manière autonome, le degré d'incontinence (urinaire et fécale), l'importance du retard de développement, les difficultés scolaires sont autant de conséquences qui varient selon la gravité de la lésion rachidienne et du déficit neurologique. Les incapacités secondaires à ces AFTN dans la population adulte sont notamment : l'obésité,

l'hydronéphrose, l'insuffisance rénale, la perte de mobilité, l'ostéoporose, les contractures, la dépression et l'isolement social [76, 77].

2.3.1.7 Efficacité de l'acide folique en prévention des AFTN

Le rôle des folates dans la survenue des AFTN a été découvert en 1964, par Hibbard. Ce dernier détecta la présence d'anomalies de leur métabolisme, chez les mères ayant eu des enfants porteurs de *myéloméningocèles* [78]. Et ça n'est que douze ans plus tard, qu'une baisse de folates érythrocytaires sera mise en évidence chez ces mères, au 1er trimestre de leur grossesse [79].

De nombreuses études ont été réalisées depuis 1981, elles sont présentées dans l'annexe 6 accompagnées d'un résumé des résultats obtenus : études de cohorte, études cas-témoins, essais comparatifs randomisés ou non-randomisés ainsi que des campagnes de santé publique. L'ensemble de ces études (sauf une pour laquelle les résultats ne sont pas significatifs) montre qu'il est possible de prévenir de 35 % à la totalité des cas d'AFTN, lorsque les posologies nécessaires d'acide folique sont respectées et aux périodes recommandées [43].

Etant donné la précocité de la fermeture du tube neural, soit le 28ème jour après la conception, la supplémentation doit être commencée avant la grossesse et poursuivie pendant les 8 semaines suivantes. Ces études ont permis de tester l'efficacité du traitement en administrant diverses doses d'acide folique, associées ou non à d'autres micronutriments.

2.3.2 Prévention du risque de fente orofaciale

2.3.2.1 Présentation de cette malformation

Les fentes orofaciales sont une des malformations les plus fréquentes et touchent environ 1 naissance sur 700 en Europe. Deux grands types de fentes se distinguent, anatomiquement correspondant chacune à des mécanismes étiopathologiques différents [80].

- Tout d'abord, des fentes labiales avec ou sans fente palatine associée (FL/P), résultant d'un défaut de fusion partiel ou total des bourgeons faciaux. Cette fusion a lieu entre la 6ème et 8ème semaine de grossesse. C'est le type le plus fréquent, et rencontré particulièrement chez le garçon. Il est associé dans 10 % des cas, à un syndrome polymalformatif.

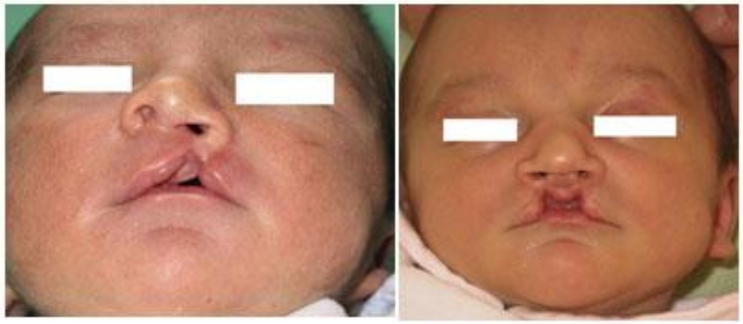


Figure 21 : Fente labiale unilatérale (à gauche) ou bilatérale (à droite)

(chirurgie-plastique-pediatrique.fr)

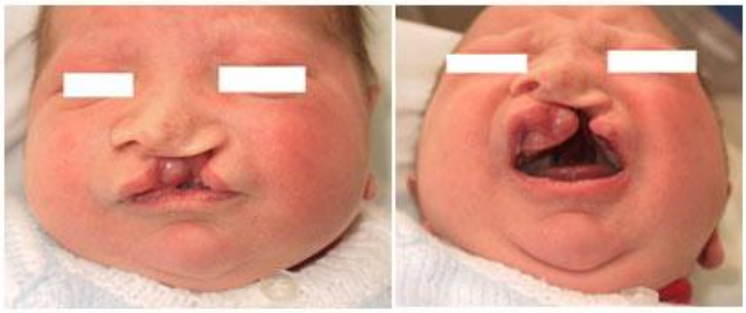


Figure 22 : Fente labio-palatine unilatérale

(chirurgie-plastique-pediatrique.fr)

- D'autre part, des fentes palatines isolées (FP), résultant d'un défaut de fusion des processus palatins. Cette fusion a lieu entre la 9ème et 12ème semaine de grossesse. Ce type de fente est moins fréquent. Il touche plus particulièrement les filles. Il est associé à un syndrome polymalformatif dans 20 à 30 % des cas recensés.

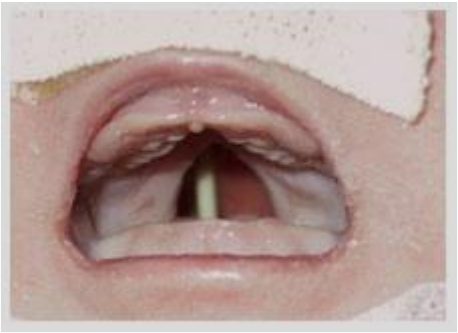


Figure 23 : Fente palatine

(chirurgie-plastique-pediatrique.fr)

2.3.2.2 Etiologie des fentes orofaciales et prévention

Les fentes orofaciales ont une étiologie multifactorielle, regroupant un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux. Concernant les facteurs génétiques, certains gènes ont été associés à des risques de fente orale. D'autre part, en ce qui concerne les facteurs environnementaux, il a été observé que l'exposition à certaines substances avait des conséquences sur les fentes orofaciales. En particulier, les antiépileptiques comme la phénytoïne, la consommation de tabac ou d'alcool qui sont fortement impliqués dans le développement de cette malformation.

La prévention des fentes orofaciales est davantage débattue que celle des AFTN. En effet, des essais de supplémentation multi-vitaminique pour prévenir la récurrence des fentes orales ont été mis en place. Ils suggèrent des réductions de risque de fentes orales non statistiquement significatives, mais aucun de ces essais n'était randomisé. De plus, 6 des études cas-témoin réalisées sur les 7 suggèrent une diminution du risque rarement statistiquement significative, avec une prise régulière de suppléments vitaminiques en période périconceptionnelle.

A la différence des enfants porteurs d'AFTN, l'homozygotie pour l'allèle C677T de la 5,10-MTHFR, n'entraine pas une augmentation du risque de fente orale.

Toutefois, les déficits en acide folique peuvent être responsables de la survenue de fente labiale. Quand une mutation du gène de la MTHFR est associée à un déficit en folates, le risque de survenue de fente labiale est accru [81].

2.3.2.3 Etude cas-témoin CLEFNUT

Cette étude cas-témoin [80] a été réalisée dans le but de rechercher des facteurs de risques environnementaux des fentes orales, et de déterminer leur interaction avec les facteurs génétiques. De surcroit, elle a permis de situer la consommation de folates par les mères en France par rapport aux recommandations officielles dans la prévention des malformations congénitales.

Cette étude a été réalisée dans sept hôpitaux de quatre centres géographiques différents. Les cas relatés dans cette étude étaient des enfants porteurs de fentes orofaciales et pouvant bénéficier d'une chirurgie réparatrice.

Concernant les apports alimentaires quotidiens en folates avant la grossesse, les résultats ont montré qu'ils étaient significativement plus élevés chez les témoins (270 µg ± 7,3) que chez les cas (246 µg ± 7,0) ($p = 0,01$). D'autre part, le niveau de consommation en folates, chez les cas et les témoins, ne dépendait ni, de l'âge de la mère, ni de son niveau d'études, ni de sa consommation de tabac.

Il a été observé une tendance linéaire, révélant un accroissement du risque de fente orale avec la diminution des apports quotidiens en folates. Pour les fentes palatines, ce risque est présent à cause d'un déficit d'apport (dès une consommation inférieure à 227 µg/j). Alors, que pour les fentes labio-palatines, le risque ne semble augmenté qu'avec une consommation inférieure à 181 µg/j.

Les résultats de cette étude renforcent l'hypothèse du rôle protecteur de l'acide folique en période péri-conceptionnelle, pour éviter le risque de fentes orales. Cependant, à l'heure actuelle il n'existe pas de recommandation sur la prévention des fentes orofaciales. Ceci est dû au niveau de preuve qui reste insuffisant concernant l'acide folique et la prévention de ces malformations.

Cependant si des recommandations devaient être élaborées, les études épidémiologiques actuelles semblent indiquer que les apports nécessaires à la prévention de ces malformations seraient supérieurs à ceux préconisés dans la prévention des AFTN.

Les patientes ayant un antécédent de fente labiale lors d'une grossesse antérieure, devraient bénéficier dans un but préventif, d'une supplémentation en acide folique de 5 mg par jour [81].

2.3.3 Impact des folates sur la fertilité

Une carence en folates et l'hyperhomocystéinémie pourraient être à l'origine d'altération de la fertilité. Cependant les mécanismes biochimiques expliquant ce phénomène sont encore peu connus.

L'inhibition de la synthèse des acides nucléiques peut avoir des effets délétères sur de nombreuses cellules, notamment sur celles ayant un fort pouvoir mitotique. Ce sont par exemple le cas des spermatogonies pendant la vie de l'adulte ; le cas des ovogonies durant la vie intra-utérine ou bien encore celui des cellules de la granulosa durant la folliculogenèse [10].

Chez l'animal, les relations entre le métabolisme des folates et la fertilité ont été démontrées par l'administration de régimes carencés. Il a été démontré chez le rat, qu'une carence en folates entraînait une inhibition de l'ovulation et une diminution de la spermatogénèse [82].
De plus, il a été constaté une stérilité chez des femelles hamsters, ayant eu un régime sans folate durant 16 semaines avant l'accouplement [83].

Ces expériences chez l'animal montrent l'intérêt des folates dans la fertilité de ces animaux. Sur la base de ces données, cela laisse présumer le fort impact d'une carence en folates sur la fertilité de l'homme.

2.3.3.1 Impact des folates sur la fertilité masculine

La concentration en folates dans le plasma séminal est en corrélation avec celle du plasma sanguin. Elle est cependant une fois et demie supérieure dans le plasma séminal. Des protéines de transport des folates (FBP) sécrétées par l'épithélium épididymaire et déférentiel ont été mises en évidence dans le liquide séminal. Elles sont retrouvées dans des vésicules de type prostasome adhérant aux spermatozoïdes, une fois le canalicule épididymaire traversé. Cette localisation pourrait être en partie expliquée, par un phénomène d'internalisation des folates dans les spermatozoïdes durant leur maturation dans les voies séminales. Ces constations révèlent des éléments en faveur d'un rôle actif du métabolisme des folates dans la fertilité masculine [10].

2.3.3.2 Impact possible des folates : grossesses multiples

Une hypothèse a été formulée dès les années 1990, impliquant les folates dans l'incidence des grossesses multiples. Cette hypothèse a été formulée, suite à l'étude de certains polymorphismes chez des mères de jumeaux.

Suite à cela, il a été démontré que la prévalence de l'allèle 677T du gène MTHFR était significativement plus faible chez les femmes ayant conçu spontanément des jumeaux comparés à celles ayant eu des grossesses uniques. Cela s'explique par une activité de la MTHFR réduite et une moindre disponibilité en SAM. De plus, une hyperhomocystéinémie pourrait inhiber la polyovulation, mécanisme conduisant à des grossesses gémellaires dizygotes. Il est également possible que le cumul d'un déficit en folates et les défauts de méthylation aboutissent à des pertes embryonnaires partielles sur des grossesses, à la base, gémellaires. Ce phénomène bien connu des Anglo-Saxons est appelé *vanishing twin* [10].

2.3.4 Diminution du risque d'autisme chez l'enfant

Les études suivantes ont été menées, afin d'établir une relation, entre une supplémentation en acide folique et une diminution du risque d'autisme chez l'enfant. Ces études ont été réalisées avec un apport de 400 µg/jour en acide folique.

- La Cohorte norvégienne MoBa (Mother and Child Cohort Study) [84]

Dans le cadre de cette cohorte, une étude portant sur plus de 40 000 enfants a permis de mettre en évidence qu'une supplémentation en acide folique permettait de réduire de moitié le risque de retard d'acquisition du langage à l'âge de 3 ans.

- Etude californienne [84]

Cette étude, a permis de révéler, une diminution du risque de survenue de troubles du spectre autistique (ADSs) chez l'enfant, grâce à un apport vitaminique prescrit à la mère 3 mois avant le début de la grossesse et poursuivi 1 mois après la conception.

- Etude cas-contrôle au sein de la Cohorte MoBa [84]

Etude réalisée afin d'analyser l'éventuel lien entre une supplémentation en acide folique chez la mère et le risque d'ADSs tels que l'autisme, le syndrome d'Asperger ou des troubles non spécifiques envahissant la personnalité et TED-NS (autisme atypique).

Les apports vitaminiques pris en compte ont été ceux se situant sur la période entre les 4 semaines avant la conception et les 8 semaines suivant le début de la grossesse. Cette période a été retenue car concernant les AFTN, son importance a été prouvée notamment par rapport au jour de fermeture du tube neural (environ 28ème jour). Au sujet du risque d'ADSs, cette période est aussi très intéressante à observer car la conception et le développement des structures de la base du cerveau ont lieu entre le 15ème et le 56ème jour.

En parallèle de cette supplémentation en folates, le rôle hypothétique d'un apport complémentaire en huiles de poisson a également été étudié. Cela afin de préciser, si le lien entre supplémentation en acide folique et ADSs était spécifique ou s'il ne témoignait que d'un comportement maternel particulier (préoccupation importante pour le domaine de la santé).

Selon différents critères précis pris en compte, 85 176 enfants âgés de 3,3 et 10,2 ans (âge moyen 6,4), et nés entre 2002 et 2008 ont été retenus. Il a été remarqué que les femmes supplémentées avaient un meilleur niveau d'éducation ; que leur grossesse était planifiée et qu'elles étaient moins exposées au tabagisme et que leur indice de masse corporel (IMC) était plus faible.

Résultats :

- Les résultats obtenus ont relevé 0,32 % d'ADSs, dont 0,13 % d'autisme, 0,07 % de syndrome d'Asperger et 0,12 % de TED-NS. De plus, une relation inverse a été mise en évidence entre l'utilisation maternelle d'acide folique et les risques de troubles autistiques infantiles (0,10% d'autisme en cas de supplémentation *versus* 0,21% sans supplémentation). Le risque relatif s'établissant était de 0,61 (IC 95 % : 0,41-0,9).

- Concernant la supplémentation par des huiles de poisson, aucun lien n'a été établi entre la supplémentation et les désordres autistiques.

Conclusion : Cette étude confirme qu'un apport en acide folique, débuté 4 semaines avant la grossesse et maintenu jusqu'à la 8ème semaine participe à la diminution du risque d'autisme chez l'enfant. De plus, l'absence de relation entre la consommation d'huiles de poisson et la diminution du risque d'ADSs, renforce l'hypothèse d'un lien direct et non d'un biais, lié au statut socio-économique ou à un comportement de santé plus attentif chez la mère [84].

2.3.5 Effets supposés non formellement démontrés

De multiples études évoquent un bénéfice attendu au niveau des pathologies cardiovasculaires par la supplémentation en acide folique, sur la morbi-mortalité cardio et cérébrovasculaire. Cependant, ces données sont à prendre en compte avec le recul nécessaire car ces affirmations n'ont pas été formalisées par un essai contrôlé.

La physiopathologie de cette réduction de morbi-mortalité serait liée au cycle de l'homocystéine, répertorié comme un facteur de risque cardio-vasculaire dont la réduction sera assurée par un apport élevé en acide folique [85].

Une étude hongroise, randomisée, de supplémentation multi-vitaminique (associant 0,8 mg d'acide folique, 4 µg de vitamine B12, 2,6 mg de vitamine B6 et 1,8 mg de vitamine B2) a permis une réduction des malformations cardiaques de 74 %, ceci grâce, principalement à une moindre atteinte du septum ventriculaire (RR = 0,26 avec [IC 95 % : 0,09-0,72]) [27].

Cependant, ces données sont contredites par l'étude d'Hernandez-Diaz. En effet, celle-ci ne retrouve pas d'effet de la supplémentation multi-vitaminique (dont 0,4 mg acide folique) sur la fréquence des malformations cardiaques ou urinaires chez les femmes traitées par antifolates [57, 86, 87].

2.4 Choix des Etats concernant la méthode de prévention de ces malformations

Différentes méthodes de prévention ont été mises en place à travers le monde [30] :

- Une supplémentation médicamenteuse en acide folique.
- Un enrichissement des aliments de base en acide folique.
- Un régime alimentaire naturellement riche en acide folique de manière exclusive ou associé à une supplémentation médicamenteuse.

2.4.1 Choix d'une supplémentation médicamenteuse en acide folique

La majorité des pays européens (dont la France), ainsi que la Chine recommandent une supplémentation en acide folique aux femmes, durant la période périconceptionnelle. Une réduction de 70 % du risque d'AFTN a été observée lorsque ces mesures sont respectées.

2.4.1.1 Les critères favorisant et les limites de cette supplémentation médicamenteuse

Le but recherché n'est pas d'établir un profil type des femmes ayant été supplémentées en acide folique durant leur grossesse, mais il a été observé que certains facteurs favorisaient cette supplémentation médicamenteuse.

Les facteurs chez les femmes qui ont pu être associés à la prise d'acide folique, sont [25] :

- Le caractère programmé de la grossesse,
- Le fait d'être marié,
- Un âge supérieur à 25 ans et à 30 ans,
- Le fait de faire de l'exercice physique régulièrement,
- Le fait d'avoir fait des études supérieures.

En France, l'acide folique CCD 0,4 et 5 mg, au même titre que Spéciafoldine® 0,4 et 5 mg sont remboursés par la sécurité sociale à 65 %.

Lorsqu'un état décide de choisir comme méthode de prévention, la supplémentation médicamenteuse, même s'il est souhaité et recommandé qu'elle soit appliquée par le plus grand nombre et avec le plus de rigueur possible, cette supplémentation a tout de même ses limites.

Deux études ont été réalisées :

- La première menée par Botto *et al.* [38] a utilisé 13 registres européens, entre 1988 et 1998, couvrant une population de 13 millions de naissances.
- La seconde par Busby *et al.* [38] a utilisé 31 registres européens, sur la période de 1980 à 2001.

Ces deux études avaient pour objectif de comparer l'évolution de la prévalence des AFTN avant et après 1991, année où des essais contrôlés ont prouvé l'efficacité de l'acide folique dans la prévention des AFTN.

Chacune de ces études a permis de conclure que les recommandations seules ne suffisent pas à la prévention des AFTN [38]. Ce constat est dû à plusieurs raisons :

- Les femmes n'ont pas reçu les recommandations de modifications alimentaires et/ou de supplémentation médicamenteuse, ou ne les ont pas appliquées.
- Une proportion importante de grossesses n'est pas planifiée.
- Les jeunes femmes se sentent souvent moins concernées par une grossesse « à risque ».

2.4.1.2 Point de vigilance vis-à-vis de la supplémentation médicamenteuse

Lors de la prescription ou de la dispensation de suppléments vitaminiques, aux femmes enceintes ou en âge de procréer, il est important de s'assurer que celles-ci ne prennent pas déjà des spécialités en vente libre. Car dans ce cas précis, il y a un risque de surdosage et malheureusement les patients pensent souvent que les compléments alimentaires sont dénués de risque.

Face à ce constat, le centre de pharmacovigilance de Toulouse a notamment demandé d'être vigilant. En effet, quatre cas d'hypercalcémies chez des nouveau-nés de mère prenant des compléments alimentaires ont été rapportés par des professionnels de santé. Ces quatre cas, ont révélé, une exposition durant la grossesse à des compléments alimentaires contenant de la vitamine D. Ces cas, graves, ont donné lieu à une hospitalisation des nouveau-nés, heureusement avec une évolution favorable [88].

La mauvaise observance de cette supplémentation médicamenteuse, a conduit certains pays à rendre obligatoire l'enrichissement de certains aliments, afin d'obtenir une réduction des AFTN et d'autres malformations.

2.4.2 Choix d'un enrichissement des aliments en acide folique

2.4.2.1 Mise en place de cet enrichissement alimentaire en acide folique

La mauvaise observance de cette supplémentation et ses insuffisances, ont conduit les États-Unis en 1996 (de manière obligatoire à partir du 1er janvier 1998), le Canada un an plus tard, suivis par d'autres pays (le Chili, l'Australie, l'Afrique du Sud), à pratiquer l'enrichissement en acide folique d'aliments de base tels que les farines, les pâtes, le riz et les céréales (à l'exception des céréales entières). Dans les autres pays (hormis les Etats-Unis), cet enrichissement reste facultatif. En Europe, la Hongrie et la Grand Bretagne, ont enrichi un aliment en acide folique : le pain.

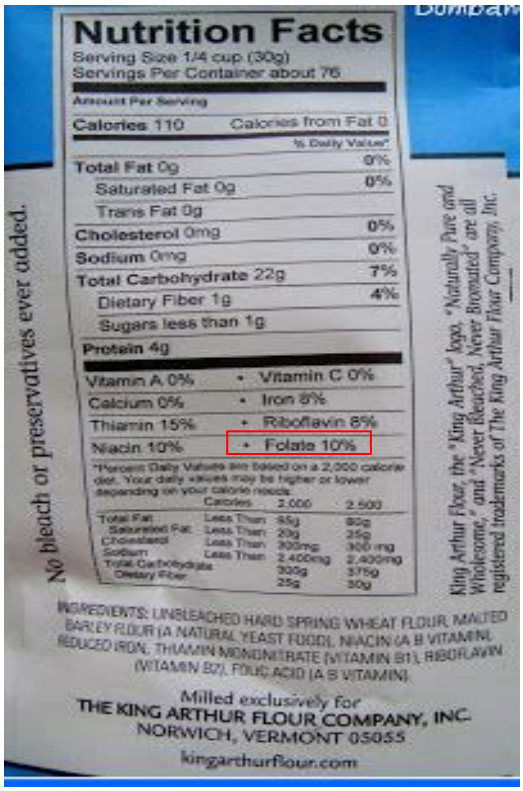


Figure 24 : Tableau des éléments nutritionnels d'un sachet de farine (bombance.net)

La Suisse et la France réalisent des démarches de consultation des diverses instances de santé en sécurité sanitaire des aliments. Aujourd'hui une quarantaine de pays suivraient une politique d'enrichissement des farines.

En fonction du niveau d'enrichissement des aliments, une réduction de 30 à 70 % de la prévalence des AFTN est enregistrée (selon les études et les pays). La réduction des AFTN, constatée aux Etats-Unis est de 30 % [89, 90], et de 46 % au Canada [IC à 95 % : 40-51 %] [91].
Les résultats les plus spectaculaires ont été observés dans les Etats où le statut initial en folates était le moins bon et la fréquence des AFTN la plus élevée.

L'enrichissement aux Etats-Unis des farines et autres aliments entraîne une augmentation supplémentaire d'environ 0,2 mg par jour, en folates. Au Chili, l'enrichissement a été réalisé à des doses supérieures, soit une augmentation supplémentaire de 0,4 mg par jour de folates [38].

La *Task Force*, aux Etats-Unis recommande que l'apport de folates soit de 1 mg environ par jour chez les femmes en période périconceptionnelle et durant leur grossesse. Ce dosage de 1 mg proviendrait pour 0,2 à 0,3 mg de l'alimentation et pour 0,7 à 0,8 mg d'une supplémentation [28].

Pour les États-Unis et le Canada, cet enrichissement a été pratiqué à hauteur de 140 µg d'acide folique pour 100 g de farine. L'enrichissement a ainsi été limité, afin d'éviter de masquer l'expression hématologique d'éventuelles carences en vitamines B12 ce qui entrainerait un risque de lésions neurologiques irréversibles et plus particulièrement au niveau des populations les plus âgées [85].
Il est évident que cet enrichissement insuffisant, pour assurer la prévention nécessaire des AFTN, entrainera le maintien d'une supplémentation spécifique de 400 µg/j.

2.4.2.2 Effets de cet enrichissement alimentaire en acide folique

- Analyse des marqueurs biologiques permettant de déterminer le statut en folates

Cette analyse a été réalisée grâce au suivi des cohortes du programme « National Health and Nutrition Examination Survey ». Elle a permis de comparer deux périodes :

- De 1988 à 1994 (avant enrichissement de certains aliments),
- Et de 2001 à 2002 (après enrichissement alimentaire).

Tableau VIII : Résultats de l'analyse des marqueurs biologiques par le suivi des cohortes [92]

	1988 à 1994	**2001 à 2002**
Taux moyens de folates sériques (en nmol/L)	11,4	26,9
Prévalence des folatémies basses (en %)	18,4	0,2
Taux de folates érythrocytaires (en nmol/L)	391	611
Prévalence des taux de folates érythrocytaires bas (en %)	45,8	7,1
Homocystéinémie moyenne en µmol/l	9,5	7,9

L'enrichissement alimentaire en acide folique a permis de diminuer la prévalence des folatémies basses, passant de 18,4 % à 0,2 %. Les taux de folates érythrocytaires sont passés de 391 nmol/L à 611 nmol/L.
Il est à noter que les marqueurs du statut en vitamine B12 : taux sériques de vitamine B12 et acide méthylmalonique n'étaient pas modifiés [92].

- Effet indésirable direct

Aucun effet indésirable imputable à cet enrichissement alimentaire n'a été rapporté à court terme, excepté une légère augmentation de la prévalence des grossesses multiples, ce qui reste très controversé [93].

- Diminution de la prévalence de certaines malformations

Un légère baisse, cependant significative de certaines malformations a été constatée [94], comme :

- La transposition des gros vaisseaux (- 12 %).
- Les malformations des membres supérieurs (- 11 %).
- Les fentes labio-palatines (-12 %).
- Les omphacocèles (- 21 %).

Dans un même temps, il a été constaté une diminution des accidents vasculaires cérébraux et coronariens chez les personnes âgées [95].

2.4.2.3 Doutes concernant l'innocuité de l'enrichissement lors d'un apport élevé d'aliments enrichis

Des travaux publiés en 2006 et 2007 [96], ont remis en cause l'innocuité du caractère systématique de cet enrichissement en acide folique, en raison d'une augmentation du risque de cancers rectocolique et du sein ; et d'une détérioration des fonctions cognitives chez des personnes âgées déficitaires en vitamine B12.

Lors de la prise de cette décision d'enrichir les aliments en acide folique, des populations n'ont pas été prises en compte ou ont été sous-estimées. C'est le cas notamment des personnes âgées, des végétariens, des personnes à risque particulier vis-à-vis de certains cancers, des personnes consommant des compléments alimentaires ou suppléments vitaminiques…

- Acide folique et augmentation du risque de cancers

Il a été observé que le risque de cancer était moins important chez des sujets ayant un taux de folates sériques abaissé. De fait, pour l'ensemble de la population, la courbe représentant le niveau de risque, en fonction de la folatémie était en cloche. Cependant, cette augmentation du risque de cancer en fonction de la folatémie devenait linéaire lorsque les chercheurs limitaient cette étude aux personnes suivies depuis plus de 4,2 ans [96].

Une étude réalisée sur le dépistage de cancers aux États-Unis, sur un panel de personnes de 55 à 74 ans, incluant 25 400 femmes a révélé une augmentation de 20 % du risque du cancer du sein, chez celles qui consommaient 400 µg/j ou plus, de suppléments en acide folique.

D'autre part, une étude interventionnelle randomisée et multicentrique portant sur plus de 1000 sujets ayant des antécédents d'adénome colorectal a permis d'étudier l'effet d'une administration quotidienne d'un mg/j d'acide folique (et de 350 mg de vitamine C). Elle s'accompagnait de contrôles endoscopiques réguliers. Six à huit ans plus tard, il a été décelé l'apparition d'un nombre plus important d'adénomes, avec un risque de développer plus de 3 adénomes, deux fois plus élevé (9,9 % contre 4,3 %) et à haut risque de cancérisation (11,4 % contre 8,6 %) par rapport au groupe témoin [97].

Ces études peuvent paraître paradoxales, lorsqu'elles sont comparées aux études épidémiologiques de la revue générale de l'Anses qui était plutôt en faveur de l'enrichissement en folates, que ce soit vis-à-vis du cancer colorectal ou celui du sein [98].

De plus, les études expérimentales montrent qu'au niveau mammaire et intestinal la cancérogénèse est activée par la présence d'une carence en folates [99].

L'ensemble de ces données évoquent une réalité : **un statut en folates insuffisant ou excessif se révèle être un facteur de risque.** Si une supplémentation réalisée à dose modérée et de manière précoce est protectrice vis-à-vis de la cancérogenèse intestinale, cette même supplémentation, à dose élevée ou réalisée trop tardivement (lorsque des foyers néoplasiques microscopiques sont présents) se révèlera exacerbante, vis-à-vis de la cancérogenèse au lieu de l'inhiber. Il est facilement compréhensible que le déficit en acide folique inhibe les divisions cellulaires et la croissance tumorale, car ce sont des cofacteurs de la synthèse des purines et du thymidylate. Il joue donc un rôle capital dans la synthèse et la réplication de l'ADN. Cette connaissance est directement appliquée en thérapeutique pour traiter certains cancers, ainsi le méthotrexate, un antifolinique est utilisé.

Certains auteurs, comme Kim qualifient l'acide folique « **d'arme à double tranchant** », qui dans certains cas de cancers diagnostiqués peut avoir un rôle protecteur ou aggravant [100].

- Acide folique et fonctions cognitives des personnes âgées

Il est important de notifier que l'acide folique peut entraîner un déclin cognitif chez les personnes âgées, car comme cité précédemment, un équilibre est nécessaire, et la balance folates-vitamine B12 sera déterminante [101-104]. Ce sont pour ces raisons, que des auteurs avaient proposés d'associer à l'acide folique, de la vitamine B12. Ce qui n'a pas été adopté, en raison des populations spécifiques : enfants ayant un traitement antiépileptique, ainsi que l'ensemble des patients traités par anti-folique.

2.4.2.4 Programme pilote d'enrichissement des farines en France

Monsieur B. Kouchner, alors ministre de la Santé, fut la première impulsion, à l'introduction d'un programme national de réduction des risques cardiovasculaires (2002-2005). Ce programme comportait divers éléments, notamment l'étude de la mise en place d'une mission d'expertise sur les possibilités d'un enrichissement des farines en vitamine B en France.

L'Anses a publié un rapport préconisant la mise en place d'un programme pilote de santé publique qui devait être effectué sur une période de 5 ans, en Alsace. Cet enrichissement serait accompagné d'une évaluation, afin d'en mesurer les effets sur les populations traitées, dans le but de généraliser cet enrichissement sur tout le territoire français.

L'Alsace a été choisie comme région pour la réalisation de ce programme, car elle est la seule à permettre une évaluation rigoureuse, grâce à l'existence de divers registres de morbidité.

Il est important de choisir le vecteur selon de multiples critères, tels que les habitudes alimentaires de la population à laquelle il est destiné. Pour rendre la politique de santé efficace, le vecteur devra :

- Contenir, à l'état naturel, le produit qui lui sera ajouté (acide folique) même si ça n'est que sous forme de trace.
- Etre un produit fiable, et en accord avec les recommandations nutritionnelles des politiques de santé mises en place dans le pays.
- Donner au consommateur une liberté de choix et de décision.
- Permettre un enrichissement techniquement réalisable.

- Etre très accessible d'un point de vue économique, afin de ne pas priver certaines strates de la population de cette supplémentation.
- Etre produit dans un nombre restreint de structures, afin d'avoir une traçabilité exemplaire de l'enrichissement réalisé.

La farine panifiable répond à l'ensemble de ces critères et permet de laisser un libre choix au consommateur, en choisissant de ne pas enrichir en acide folique, le pain dit « de tradition française ». Le pain fait partie du PNNS et la farine est un aliment bon marché qui constitue la base de l'alimentation française.

Des simulations, réalisées à partir des données INCA (Etude individuelle nationale sur les consommations alimentaires) ont permis d'évaluer l'ampleur nécessaire de cet enrichissement [105].

Ces données montrent qu'un enrichissement de 240 µg de vitamine B9 pour 100 g de farine permettrait d'amener à 0,4 mg/j la moyenne des apports totaux des femmes en âge de procréer (18-44 ans). Cependant à cette dose, toutes les femmes en âge de procréer ne seront pas couvertes par ce taux. Cela nécessite donc de continuer à promouvoir avec le plus grand soin une alimentation riche en folates (fruits et légumes) associée à une supplémentation médicamenteuse.

Il est estimé qu'avec ce niveau de supplémentation, 170 à 210 cas d'AFTN seraient évités chaque année, sur un total annuel compris entre 800 et 1000 cas. D'autre part, il est constaté que 10 % des événements cérébrovasculaires et 6 % des événements coronaires, chez les plus de 45 ans seraient aussi évités. Toujours à cette dose, il a été démontré que 5 % de la population française présenterait un apport en acide folique supérieur à 1 mg/j. Cela pourrait être à risque en cas de carence en vitamine B12. Il serait donc judicieux, d'y associer une supplémentation en vitamine B12.

Si la biodisponibilité de la vitamine B9 est prise en compte, une fois le pain fabriqué et cuit, environ 30 % de celle-ci seront détruits, il en va de même avec la vitamine B12, pour laquelle 50 % seront détruits, une fois le pain élaboré. L'enrichissement doit donc tenir compte de cela, afin d'obtenir les effets souhaités. Il devrait être de 350 µg en acide folique et de 12 µg en vitamine B12 pour 100 g de farine de blé [85].

2.4.3 Choix d'une alimentation naturellement riche en acide folique

Certains pays, tel que la Finlande, recommandent de manière exclusive une alimentation naturellement très riche en acide folique. Alors que d'autre pays, comme la France et la Grande-Bretagne, préconisent cette alimentation riche en acide folique associée à une supplémentation médicamenteuse en acide folique chez les femmes ayant un projet de grossesse.

Il est certain qu'une alimentation équilibrée, diversifiée et riche en fruits et légumes frais participe de manière importante à la prévention des AFTN. Il a été observé dans de multiples zones géographiques, lors de sécheresse, de famine ou en temps de guerre, une augmentation frappante des AFTN et *a contrario* une diminution, une fois la prospérité retrouvée [106].

Une étude a été réalisée, afin d'évaluer si une alimentation riche en acide folique, peut être mise en place et suivie sans trop de difficulté [107]. Un essai avec l'intervention de professionnels en nutrition a permis de tester l'impact de conseils diététiques sur une période de quatre semaines. Ces conseils avaient pour objectifs : d'augmenter les apports en folates alimentaires ou plasmatiques et ainsi entraîner la diminution du taux d'homocystéine plasmatique. Une différence significative a été observée entre le moment de l'inclusion et la fin de l'intervention (quatre semaines après). Puis, une nouvelle évaluation a été réalisée 17 semaines après et les apports avaient diminué de manière conséquente.

Tableau IX : Apports alimentaires moyens en folates aux différents moments de l'étude [107]

Apports alimentaires moyens en folates en µg/j	**A l'inclusion**	**A la fin de l'intervention**	**17 semaines après**
	263	618	400

Cette étude montre les difficultés de la mise en place des changements alimentaires dans une population. Même si d'emblée, les personnes ont tendance à suivre les conseils et recommandations, ces bonnes résolutions peuvent s'estomper avec le temps.

Quel que soit le moyen retenu, pour augmenter les apports en acide folique, il entraîne des difficultés et des réticences.

La partie suivante se focalise plus particulièrement sur des femmes venant de mettre au monde leur enfant. En effet, il est important d'évaluer leur ressenti, leur connaissance de cette supplémentation et les difficultés qu'elles ont rencontrées face au système de soins actuels.

ENQUETE MENEE AUPRES DES FEMMES ACCOUCHEES, EN JUILLET 2013 AU CHU D'ANGERS

3 Enquête menée auprès des femmes accouchées

Au cours de ce travail de thèse, j'ai réalisé dans le cadre de mon stage de 3 mois en tant qu'externe en pharmacie, dans le service gynécologie obstétrique du CHU d'Angers, une enquête chez les femmes en suite de couche.

3.1 Population et méthode

3.1.1 Présentation de la maternité du CHU d'Angers

Le pôle gynécologie et obstétrique accueille plus de 17 000 patientes/an et comptabilise plus de 12 000 passages aux urgences. Concernant les hospitalisations, il en est dénombré près de 7 800 dont 4 950 en obstétrique et 2 900 en gynécologie.

La maternité du CHU d'Angers permet la naissance d'environ 4 100 nouveau-nés/an et dénombre 790 hospitalisations pour une grossesse à risque. Elle dispose d'une capacité d'accueil de 78 lits et places en obstétrique ; dont 51 lits de suites de couches avec une unité kangourou (offrant une attention particulière aux mamans et à leur enfant) de 5 lits ; 4 places d'hôpital de jour et 23 lits de grossesses pathologiques. Elle est dotée de 11 salles de naissances (9 salles traditionnelles, 2 salles physiologiques), 6 salles d'opération (dont 2 dédiées aux césariennes), et d'une salle de réveil adultes et un secteur de réanimation nouveau-nés [108].

Figure 25 : Maternité du CHU d'Angers

(www.courrierdelouest.fr)

3.1.2 Construction du questionnaire

Le questionnaire (figure 26) a été élaboré, dans le but de :

- Déterminer le nombre de femmes supplémentées en acide folique en 2013,
- Savoir si cette supplémentation répond aux recommandations officielles (en termes de durée de traitement et de posologie),
- Evaluer la connaissance des femmes concernant l'acide folique, et le moyen d'information,
- Déterminer à quel niveau de la chaîne de santé, il serait nécessaire de renforcer l'information pour que les femmes soient mieux informées sur la nécessité de cette supplémentation.

Ce questionnaire a été validé par le Comité d'Ethique du CHU d'Angers qui a accepté la réalisation de cette enquête (cf. annexe 7).

3.1.3 Réalisation de l'enquête

Cette étude a été réalisée en post-couche, et non lors d'une visite de contrôle durant la grossesse, pour que l'enquête n'ait en rien un caractère anxiogène chez des femmes qui n'auraient pas pris d'acide folique.

J'ai interrogé toutes les femmes et j'ai pu leur apporter des réponses, et de fait m'assurer de la bonne compréhension des questions posées.

Le but de cette étude a été aussi d'informer des femmes qui n'auraient pas eu connaissance de l'intérêt de l'acide folique durant la grossesse. A l'issue de l'entretien, chaque femme a reçu la documentation de l'Inpes : « les folates, n'attendez pas d'être enceinte pour les inviter à table » (cf. annexe 2).

Critères d'inclusion et d'exclusion de cette enquête :

Les femmes hospitalisées en suite de couche durant la période du 1er au 31 juillet 2013 ont été incluses dans cette étude, sauf en cas de refus de leur part, ou si un des critères d'exclusions suivants étaient présents :

- Les femmes ayant donné naissance à un enfant porteur d'une malformation ou d'une AFTN, ou de toute autre malformation grave.
- Les femmes ayant des antécédents de grossesse avec AFTN. Sauf si chez ces femmes, l'information permettant de déterminer, si elles ont eu ou non une supplémentation en acide folique (correspondant aux recommandations officielles), pouvait être obtenue par contact avec le médecin traitant ou gynécologue chargé du suivi de la grossesse et ce afin de ne pas raviver des souvenirs trop douloureux pour elles.
- Les femmes non francophones afin de demeurer sur de la bonne compréhension du questionnaire.

Il est dénombré environ 12 à 15 naissances par 24 heures à la maternité d'Angers. Les femmes ont été interrogées à J2 ou J3 de leur accouchement le lundi, mardi, jeudi et vendredi matin. Une fois les critères d'exclusion vérifiés, chaque matin j'ai pu effectuer entre 6 et 13 interrogatoires dans le cadre de mon enquête.

Questionnaire destiné aux femmes en post-couche

Age : ...…ans Profession : ……..…

Nombre de grossesse(s) :…… de parité(s) : …….……

En couple ☐ Célibataire ☐

1° Votre grossesse était-elle programmée ? OUI ☐ NON ☐

2° Si oui, avez-vous demandé des conseils à un professionnel de santé avant la conception concernant

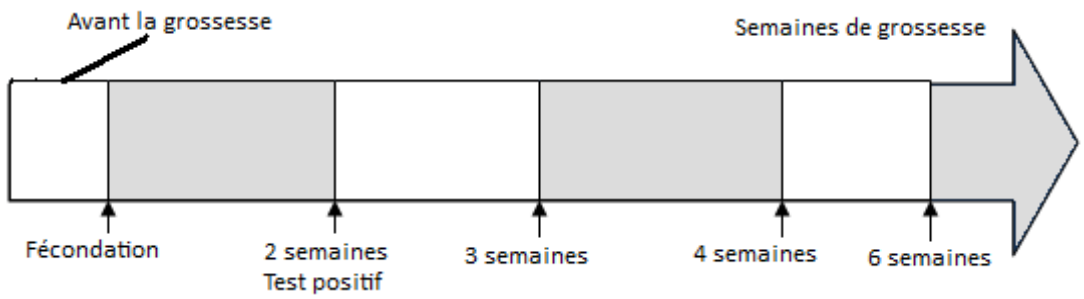
- l'arrêt de la contraception ? OUI ☐ NON ☐ Ne sait pas ☐
- des conseils hygiéno-diététiques ? OUI ☐ NON ☐ Ne sait pas ☐
- la prise d'acide folique ? OUI ☐ NON ☐ Ne sait pas ☐

Si réponse « NON » ou « Ne sait pas » aux 3 items : passage à la question 4.

3° A quel professionnel de santé vous êtes vous adressée ?

- Médecin généraliste ☐
- Gynécologue ☐
- Pharmacien ☐
- Autre ☐ A préciser :…….....

4° A quelle période avez-vous consulté votre médecin généraliste pour la 1ère fois pour cette grossesse ? Ne sait pas ☐



5° Avez-vous pris de l'acide folique durant votre grossesse ?

OUI ☐
NON ☐
Ne sait pas ☐

Si réponse « NON » ou « Ne sait pas » : arrêt du questionnaire.

6° Si oui, l'acide folique a été pris suite à :

- Une prescription de votre gynécologue ☐
- Une prescription de votre médecin traitant ☐
- A votre demande à un médecin ☐
- A votre demande à un pharmacien ☐
- Autre ☐ A préciser :……

7 ° A quelle période ?

- Avant la fécondation (conception) : OUI ☐ NON ☐ nombre de mois :……
- Après la fécondation (conception) : OUI ☐ NON ☐ nombre de mois :……
- Avant et après la fécondation : OUI ☐ NON ☐ nombre de mois :……

8° A quelle posologie (dose quotidienne) :

- 0.4 mg ☐
- 5 mg ☐ Si 5 mg, pathologie ou cause :……
- Autre ☐
- Ne sait pas ☐

9° Connaissiez-vous l'acide folique avant cette prescription ? OUI ☐ NON ☐

10° Connaissiez-vous son intérêt avant cette prescription ? OUI ☐ NON ☐

Si oui, quel est son principal intérêt selon vous ?.....

11° Par quel moyen d'information aviez-vous pris connaissance de l'intérêt d'une prise d'acide folique ?

- médias ☐
- suite à un conseil médical ou précédente grossesse ☐
- formation médicale ☐
- autre ☐

12° Si cette grossesse n'est pas la première, aviez-vous pris pour les précédentes de l'acide folique ?

OUI ☐
NON ☐
Ne sait pas ☐

En quelle(s) année(s)?.....

Figure 26 : Questionnaire destiné aux femmes en suite de couche

3.2 Résultats de cette enquête

3.2.1 Profil des femmes interrogées

Sur les 166 femmes interrogées, seules deux n'étaient pas en couple à la naissance de leur enfant. Pour 86 % des femmes, cette grossesse était programmée.

3.2.1.1 Age des femmes interrogées

Les femmes interrogées étaient âgées de 17 à 41 ans. Les deux tranches d'âge les plus représentées sont 25-29 ans et 30-34 ans.

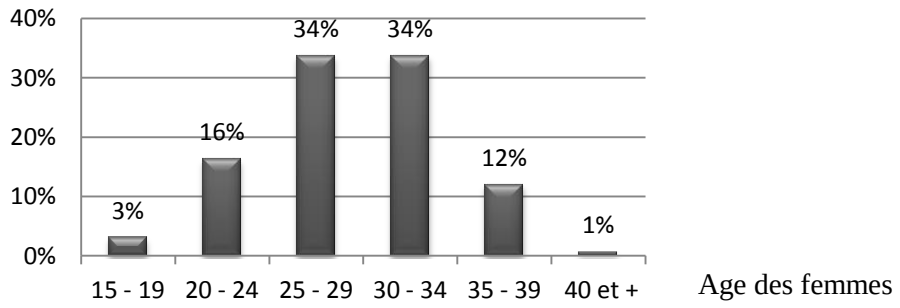


Figure 27 : Age des femmes interrogées

3.2.1.2 Catégories socioprofessionnelles des femmes interrogées

Les catégories socioprofessionnelles des femmes interrogées ont également été répertoriées (cf. annexe 8).

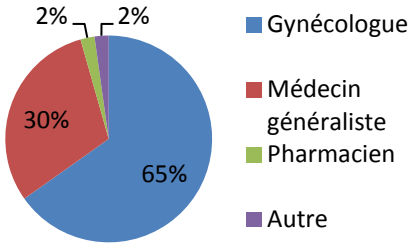
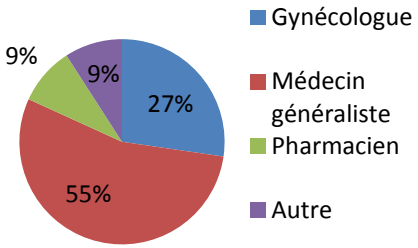
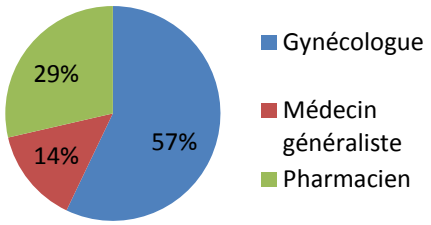
Figure 28 : Catégories socioprofessionnelles des femmes interrogées

La majorité des femmes étaient employées (48 %), la seconde catégorie la plus représentée est celle des femmes sans activité professionnelle (25 %).

3.2.2 Demande de conseil(s) à un professionnel de santé avant la conception

Le nombre de femmes ayant demandé des conseils à un professionnel de santé, concernant leur projet de grossesse a été évalué, ainsi que la catégorie de professionnel de santé auprès de laquelle elles s'adressaient prioritairement.

Tableau X : Evaluation de la demande de conseils en préconceptionnel

Demande de conseils à un professionnel de santé en préconceptionnel concernant :	Oui	Non	Si oui, à quel professionnel de santé ?
L'arrêt de la contraception	N = 46 27,7 %	N = 120 72,3 %	
Des conseils hygiéno-diététiques	N = 11 6,6 %	N = 155 93,4 %	
La prise d'acide folique	N = 7 4,2 %	N = 159 95,8 %	

Selon le conseil demandé, différents professionnels de santé sont sollicités. Pour les questions concernant l'arrêt de la contraception et la prise d'acide folique, les gynécologues sont majoritairement interrogés. Alors que pour les conseils hygiéno-diététiques, les femmes s'adressent principalement à leur médecin généraliste. Toutefois, concernant les conseils sur la prise d'acide folique, le pharmacien est le deuxième professionnel de santé à être sollicité, devant le médecin généraliste.

3.2.3 Période de première consultation médicale pour cette grossesse

La période de la première consultation médicale pour la grossesse est présentée dans le graphique suivant :

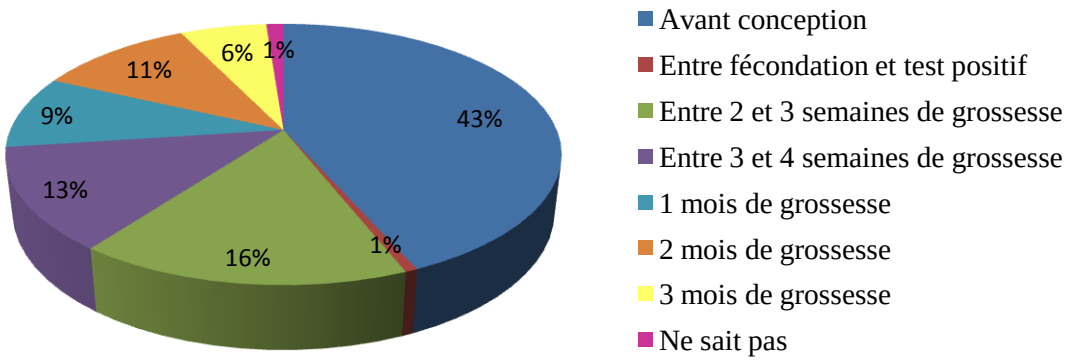


Figure 29 : Période de la première consultation pour cette grossesse

La majorité (43 %) des femmes interrogées ont eu leur première consultation médicale avant la conception.

3.2.4 Supplémentation en acide folique

3.2.4.1 Quantification de cette supplémentation

Parmi les 166 femmes interrogées, 84 ont été supplémentées en acide folique. Dans un premier temps, les prescripteurs à l'origine de ces supplémentations seront présentés, puis la période ainsi que la posologie de cette supplémentation.

3.2.4.2 Prescripteurs à l'origine de cette supplémentation en acide folique

La supplémentation en acide folique a été principalement mise en place, suite à la prescription d'un gynécologue ou d'un médecin généraliste, ou plus rarement suite à la demande du patient à un professionnel de santé (figure 30).

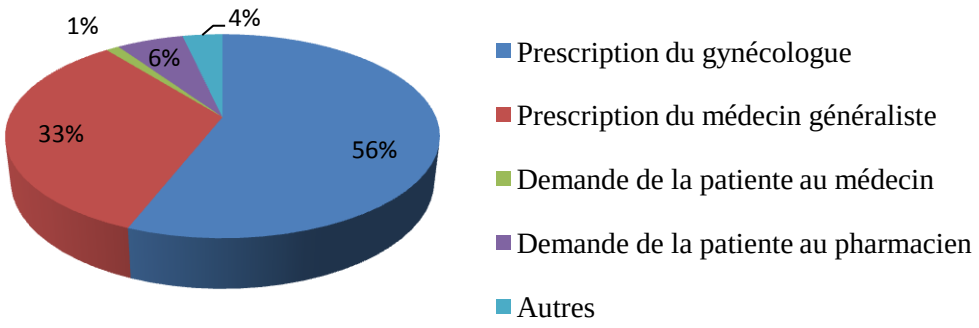


Figure 30 : Initiateur de la mise en place de la supplémentation en acide folique

Les gynécologues sont majoritairement à l'origine de la prescription d'acide folique (56 % des supplémentations), suivis par les médecins généralistes (33 % des supplémentations).

3.2.4.3 Période de supplémentation

Parmi ces 84 femmes supplémentées en acide folique, il est important de quantifier celles chez qui la période recommandée est respectée.

Tableau XI : Supplémentation en acide folique avant la fécondation

<table>
<tr><th>Supplémentation en acide folique</th><th colspan="2">Oui</th><th>Non</th><th>Ne sait pas</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Avant la fécondation</td><td colspan="2">N = 37
44,05 %</td><td rowspan="4">N = 41
48,81 %</td><td rowspan="4">N = 6
7,14 %</td></tr>
<tr><td>1 mois</td><td>N = 15
40,54 %</td></tr>
<tr><td>2 mois</td><td>N = 4
10,81 %</td></tr>
<tr><td>3 mois et +</td><td>N = 18
48,65 %</td></tr>
</table>

Ce tableau montre que 44 % des femmes ont été supplémentées avant la fécondation.

Tableau XII : Supplémentation en acide folique après la fécondation

<table>
<tr><th>Supplémentation en acide folique</th><th colspan="2">Oui</th><th>Non</th></tr>
<tr><td rowspan="6">Après la fécondation :</td><td colspan="2">N = 84
100 %</td><td rowspan="6">N = 0</td></tr>
<tr><td>1er mois seulement</td><td>N = 14
16,67 %</td></tr>
<tr><td>deux premiers mois</td><td>N = 9
10,72 %</td></tr>
<tr><td>trois premiers mois</td><td>N = 32
38,09 %</td></tr>
<tr><td>En dehors de la période recommandée</td><td>N = 24
28,57 %</td></tr>
<tr><td>Ne sait pas</td><td>N = 5
5,95 %</td></tr>
</table>

Toutes les femmes (N = 84) ont été supplémentées après la fécondation. Parmi ces femmes, environ 49 % (comprend les deux premiers mois et les trois premiers) l'ont été au moins durant les deux premiers mois de leur grossesse. Mais, 28 % des femmes ont été supplémentées en dehors des périodes recommandées, correspondant le plus souvent à une supplémentation associée au fer afin de lutter contre les carences martiales.

Tableau XIII : Supplémentation en acide folique avant et après la fécondation

Supplémentation en acide folique	Oui	Non	Ne sait pas
Avant et après la fécondation, durant toute la période recommandée	N = 28 33,33 %	N = 48 57,14 %	N = 8 9,53 %

La supplémentation en acide folique avant et après la fécondation a concerné 33 % des femmes supplémentées.

Au final, 16,9 % des femmes interrogées (N = 28/166) ont été supplémentées durant toute la période recommandée.

3.2.4.4 Posologie d'acide folique

Parmi les 84 femmes supplémentées en acide folique, la posologie a été étudiée pour les 28 femmes supplémentées selon la période recommandée, ainsi 26 femmes ont été supplémentées à la posologie recommandée (0,4 mg) et 2 femmes ont reçu une posologie supérieure, 5 mg au lieu de 0,4 mg.

Seulement 15,7 % des femmes (N = 26) ont donc été supplémentées selon la période et la posologie recommandée.

3.2.5 Connaissance de l'acide folique par les femmes supplémentées

Parmi les 84 femmes ayant été supplémentées en acide folique, 49 % (N = 41) connaissaient l'acide folique avant sa prescription et 32 % (N = 27) étaient capables de citer son intérêt bénéfique en termes de prévention des malformations du tube neural.

La source d'information principale concernant l'acide folique est celle obtenue lors d'un conseil médical.

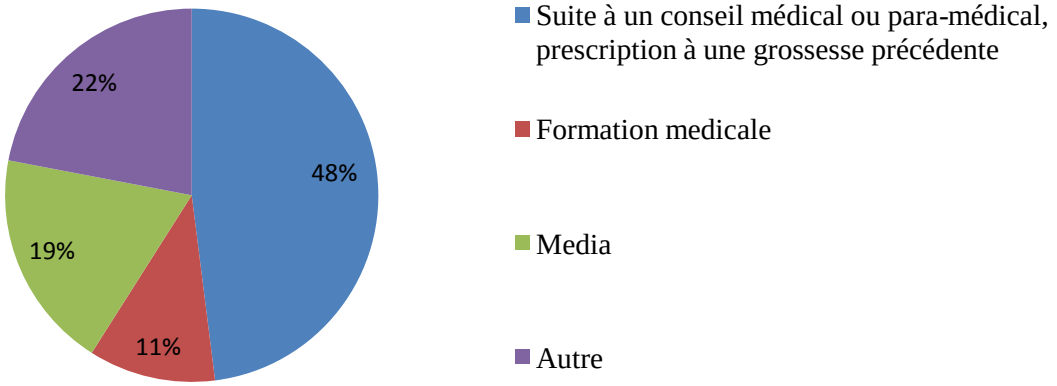


Figure 29 : Sources d'information concernant l'acide folique chez les femmes capables de citer son rôle

Parmi les 28 femmes ayant été supplémentées en acide folique selon les recommandations, 15 connaissaient l'acide folique avant cette prescription, et 12 étaient capables de mentionner son intérêt bénéfique en termes de prévention des malformations du tube neural.

Parmi les 51 femmes supplémentées en acide folique ayant un nombre de grossesse ≥ 2, 25 d'entre elles avaient bénéficié de cette supplémentation en acide folique lors de leurs grossesses précédentes (entre 1997 et 2011).

3.2.6 Cas particuliers de supplémentation en acide folique

Lors de l'entretien avec ces femmes, j'ai pu remarquer, dans de nombreux cas, que l'instauration de la supplémentation était réalisée par leur médecin, à la suite d'un état de fatigue général qu'elles avaient manifesté. Cela entraînait la prescription de spécialités comprenant plusieurs vitamines et oligo-éléments dont l'acide folique. La finalité de cette prescription n'était donc pas la prévention des malformations lorsque celui-ci était prescrit en dehors des périodes recommandées.

Il est important de s'intéresser aux femmes ayant des antécédents médicaux particuliers, afin d'évaluer si la supplémentation dont elles font l'objet répond aux recommandations.

3.2.6.1 Pathologie chez la mère

3.2.6.1.1 Supplémentation en acide folique en cas d'épilepsie

La patiente n°13, épileptique, mais n'ayant pas reçu de traitement anti-épileptique durant sa grossesse ne sait pas si elle a été supplémentée en acide folique.

La patiente n°94, épileptique, ayant un antécédent de fausse couche, n'a pas eu de traitement anti-épileptique durant sa grossesse. Elle a bénéficié d'une supplémentation en acide folique à une posologie inhabituelle : 0,4 mg durant 3 mois avant la fécondation et 5 mg durant 3 mois après la fécondation.

La patiente n°151 est porteuse d'une amyotrophie spinale de type 3 (forme modérée d'amyotrophie spinale proximale, caractérisée par une faiblesse musculaire et une hypotonie s'expliquant par la dégénérescence et la perte des motoneurones antérieurs de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral) [109]. De plus, elle est épileptique (depuis l'âge de 7 ans), pathologie pour laquelle elle fut traitée durant sa grossesse (Valproate de sodium). Malgré son dossier médical, cette femme qui a consulté son gynécologue pour la 1ère fois pour cette grossesse au 2ème mois de grossesse, n'a pas été supplémentée en acide folique 5 mg durant la période recommandée. Elle a été supplémentée en acide folique 5 mg du 2ème ou 3ème mois jusqu'à la fin de la grossesse.

3.2.6.1.2 Supplémentation en acide folique lors d'une procréation médicalement assistée

Parmi les 166 femmes interrogées, 8 soit 4,82 % ont eu recours à une procréation médicalement assistée (fécondation *in vitro*, insémination). Ces femmes ont fait l'objet d'un suivi attentif durant leur grossesse et plus particulièrement en amont de leur grossesse.

Tableau XIV : Supplémentation en acide folique chez les femmes ayant eu recours a une procréation médicalement assistée

Cas n°	Procréation médicalement assistée	Supplémentation en acide folique	Posologie	Période	Précédentes grossesses
44	FIV	non	-	-	En 2010 : supplémentation en acide folique
49, 54, 63	FIV	oui	0,4 mg	Toute la période recommandée	-
100	Insémination				
119	Auto-insémination	oui	0,4 mg	Ne sait pas	Ne sait pas
146	FIV	oui	0,4 mg	Hors période	En 2011 : supplémentation en acide folique
149	FIV	oui	Ne sait pas	En partie	-

Malgré le suivi qu'exige la PMA, seulement 4 femmes sur 8 ont pu bénéficier d'une supplémentation en acide folique durant toute la période périconceptionnelle recommandée.

3.2.6.1.3 Supplémentation en acide folique chez une femme ayant eu un by pass

Une femme ayant eu un *by pass* quelques années auparavant a été intégrée dans cette étude. Depuis son opération, elle bénéficie d'une supplémentation en acide folique quotidienne de 0,8 mg (traitement post-chirurgie). La posologie de cette supplémentation fixée par sa nutritionniste n'a pas été modifiée au vu du projet de grossesse. Elle a cependant bénéficié de cette supplémentation durant toute la grossesse.

3.2.6.1.4 Supplémentation en acide folique dans la prévention des fausses couches et grossesses extra-utérines

De nombreuses patientes ont été supplémentées en acide folique suite à une ou plusieurs fausses couches (patientes 27, 84, 94, 102, 107, 115, 117, 122, 143, 145, 146, 152, 153, 157).

La patiente n°115 dénombre 4 fausses couches et une grossesse extra-utérine. Elle a bénéficié d'une supplémentation en acide folique durant toute la période recommandée, la dose n'a cependant pas pu être précisée.

La patiente n°122 avec deux fausses couches à son actif a été supplémentée en acide folique, durant les trois premiers mois de grossesse, à une dose qu'elle n'a pu mentionner. Lors d'un examen, à 22 semaines d'aménorrhée, une malformation cardiaque a été dépistée chez le fœtus.

La patiente n°152, âgée de 30 ans, après 7 grossesses dont 4 ce sont soldées par une fausse couche, a fait l'objet d'une exploration médicale afin d'essayer de déterminer la cause de ces fausses couches répétées. Une augmentation de l'homocystéinémie a été diagnostiquée. Malheureusement cette patiente n'a bénéficié d'une supplémentation en acide folique que du 1er au 5ème mois de grossesse, à un dosage de 5 mg justifié par le diagnostic posé.

3.2.6.2 Pathologie chez le nouveau-né

3.2.6.2.1 Supplémentation en acide folique en cas de fente labio-palatine

La patiente n°84, âgée de 19 ans, pour cette 4ème grossesse (après une interruption volontaire de grossesse et deux fausses couches) a bénéficié d'une supplémentation en acide folique 0,4 mg durant toute la période recommandée. Ce projet de grossesse était encadré suite à ses deux fausses couches. A la naissance, l'enfant était porteur d'une fente labio-palatine bilatérale. Cette grossesse a évolué dans un milieu précaire associé à une forte consommation de tabac et d'alcool fort le week-end.

3.2.6.2.2 Supplémentation en acide folique en cas d'antécédent d'autisme

La patiente n°4, mère de deux enfants et dont le second est autiste, a vu son médecin généraliste afin de faire retirer son stérilet pour son 3ème projet de grossesse. Ce rendez-vous n'a pas donné lieu à l'instauration d'une supplémentation en acide folique malgré l'antécédent d'autisme de son 2ème enfant. Cette femme n'a donc pas bénéficié d'une prévention par acide folique en période périconceptionnelle. Mais elle a pris de l'acide folique 0,4 mg, au 3ème mois de grossesse, en le demandant à son pharmacien.

3.2.6.2.3 Supplémentation en acide folique en cas de malformation

La patiente n°133 a donné naissance à un enfant porteur d'une malformation ano-rectale toutefois lors de son projet de nouvelle grossesse, elle n'a pas été supplémenté en acide folique, malgré une consultation chez un gynécologue en amont de sa grossesse.

3.2.6.3 Posologie en acide folique non conforme aux recommandations

La patiente n°27 a été supplémentée en acide folique 5 mg, en partie seulement durant la période recommandée (trois premiers mois de grossesse). Cette posologie lui a été prescrite par son gynécologue, suite à un antécédent de fausse couche. Bien qu'il n'y ait pas de risque de surdosage, cette posologie appliquée n'est pas celle recommandée.

La patiente n°47, âgée de 39 ans, a été supplémentée en acide folique 5 mg, dosage prescrit par son gynécologue sur toute la durée périconceptionnelle recommandée, en raison de son âge représentant un risque d'augmentation d'événements indésirables durant la grossesse. Cela n'est pas en corrélation avec les recommandations établies.

La patiente n°87, âgée de 22 ans, primipare, a reçu une supplémentation en acide folique 5 mg prescrite par son gynécologue durant toute la durée périconceptionnelle recommandée.

3.2.6.4 Régression de la mise en place de la supplémentation

La patiente n°5, mère de quatre enfants (nés en 2007, 2009, 2011 et 2013) a été supplémentée en acide folique pour ses deux premières grossesses alors qu'elle ne l'a pas été pour les deux suivantes à cause d'un changement de gynécologue. La patiente était consciente de cette différence, mais comme elle ignorait l'intérêt de la prise d'acide folique, elle n'a pas demandé la raison pour laquelle elle ne bénéficiait pas de cette supplémentation, alors qu'elle avait vu son gynécologue avant ses grossesses afin de cesser sa contraception.

La patiente n°46 a eu une première grossesse en 2008 pour laquelle elle avait été supplémentée en acide folique. Lors de la 1ère visite médicale, pour sa deuxième grossesse (entre 3 semaines et 1 mois), elle a demandé à son médecin généraliste un conseil concernant cette supplémentation. Celui-ci, lui aurait répondu qu'il ne pensait pas cela nécessaire. Surprise face à cette réponse et connaissant l'intérêt de l'acide folique, elle a demandé conseil à son pharmacien, qui lui a confirmé l'avis du médecin en lui expliquant que cette supplémentation était de moins en moins prescrite.

3.3 Discussion

Afin d'évaluer la représentativité de la population interrogée, les données sur les catégories socioprofessionnelles ont été comparées à celles de l'Insee concernant les femmes habitant en Maine et Loire (cf. annexe 9).

Tableau XV : Comparaison des catégories socioprofessionnelles des femmes interrogées par rapport à celles de l'Insee [110]

	Données Insee Maine et Loire	Femmes interrogées
Agricultrices exploitantes	1,09 %	0 %
Commerçantes, chefs d'entreprise	2,35 %	0,60 %
Cadres, professions intellectuelles supérieures	6,55 %	7,83 %
Professions intermédiaires	18,95 %	13,85 %
Employées	35,18 %	48,19 %
Ouvrières	11,50 %	4,21 %
Autres sans activité professionnelle	24,38 %	25,30 %

En comparant avec les données de l'Insee sur le département du Maine et Loire, on note que la population interrogée est composée de plus d'employées (+13 %) et de moins de professions intermédiaires (-5 %) que la population des femmes du Maine et Loire.

3.3.1 Demande de conseil(s) à un professionnel de santé avant la conception

Parmi les 46 femmes ayant demandé un **conseil à un professionnel de santé pour l'arrêt de leur contraception**, seules 28 ont été supplémentées en acide folique soit 61 %. Lorsque la période et la posologie sont comparées aux recommandations, elles ne sont plus que 14 à avoir été correctement supplémentées, soit 30 % des femmes ayant demandé un conseil pour arrêter leur contraception. Le moment de l'arrêt du contraceptif est le plus propice à la mise en place de la supplémentation en acide folique, et seulement 30 % des femmes en ont bénéficié.

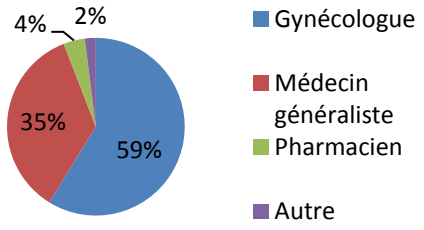
Parmi les 11 femmes ayant demandé un **conseil hygiéno-diététique à un professionnel de santé** en prévision de cette grossesse, 6 ont été supplémentées en acide folique. Lorsque la période de prise d'acide folique et la posologie donnée sont comparées aux recommandations, seulement 3 femmes ont été correctement supplémentées. Quand les femmes s'interrogent à ce sujet, il serait fort intéressant de leur communiquer la liste des légumes riches en acide folique et de leur faire intégrer dans une alimentation équilibrée, en leur signifiant toutefois qu'un effort nutritionnel est souvent insuffisant face aux besoins du métabolisme de la femme enceinte. Il est donc nécessaire d'accompagner cette hygiène alimentaire d'une supplémentation médicamenteuse.

Parmi les 7 femmes ayant demandé un **conseil concernant la prise d'acide folique à un professionnel de santé** en prévision de cette grossesse, 6 ont été supplémentées en acide folique. Lorsque la période de prise d'acide folique et la posologie donnée sont comparées aux recommandations, elles sont 6 à avoir été correctement supplémentées. Seule une femme, bien qu'elle ait demandé conseil à son gynécologue à ce sujet et n'a pas eu de prescription car ce dernier ne le jugeait pas nécessaire au vu de son dossier médical. Cette question montre que lorsque les femmes sont pleinement actrices de cette supplémentation, celle-ci est mieux réalisée. Il est donc primordial que les femmes soient mieux informées à ce sujet.

Cinquante et une femmes ont demandé **au moins un conseil en prévision de cette grossesse** (cf. tableau XVI), soit d'ordre contraceptif, soit hygiéno-diététique, ou concernant la supplémentation en acide folique. Parmi ces 51 femmes, 31 ont été supplémentées en acide folique soit 61 %. Lorsque la période et la posologie sont comparées aux recommandations, elles ne sont que 15 à avoir été correctement supplémentées, soit 29 % des femmes ayant demandé au moins un conseil.

Lorsque les femmes en désir de grossesse s'adressent à un professionnel de santé pour une demande de conseil, elles s'adressent en premier à leur gynécologue puis à leur médecin traitant, et ensuite à leur pharmacien comme le démontre cette étude où il n'a été sollicité que pour 4 % d'entres elles. Actuellement, dans la demande de conseil lors d'une pathologie, le pharmacien est un interlocuteur incontournable car facilement accessible et spécialiste du médicament mais il semble qu'il soit beaucoup moins sollicité lorsqu'il s'agit de la prévention. Il est donc important de renforcer notre position en termes de santé publique et de prévention pour demeurer un interlocuteur privilégié.

Tableau XVI : Evaluation de la demande d'au moins un conseil en préconceptionnel

Demande d'au moins un conseil à un professionnel de santé en préconceptionnel :	Oui	Non	Si oui, à quel professionnel de santé ?
Concernant l'arrêt de la contraception et/ou hygiéno-diététique et/ou la prise d'acide folique	N = 51 30,7 %	N = 115 69,3 %	

3.3.2 Supplémentation en acide folique

3.3.2.1 Supplémentation en acide folique suite à une consultation préconceptionnelle

Si l'acide folique avait été prescrit à chaque première consultation, 43 % (N = 72) des femmes auraient pu bénéficier d'une supplémentation pendant toute la période recommandée. Parmi les 72 femmes qui ont eu une consultation médicale préconceptionnelle, elles ne sont que 65 % (N = 47) à avoir bénéficié d'une supplémentation en acide folique.

Concernant ces 47 femmes supplémentées, seules 25 d'entre elles, l'ont été pendant toute la période recommandée. Six de ces vingt-cinq femmes ne connaissaient pas la posologie qu'on leur avait prescrite, trois ont reçu une posologie supérieure à ce qu'elles auraient dû avoir et seize ont eu la posologie adaptée (soit 22 % des 72 femmes qui ont consulté avant leur grossesse).

3.3.2.2 Supplémentation en acide folique en périconceptionnelle

L'étude que j'ai réalisé montre qu'en 2013, en Maine et Loire, 16,9 % des femmes interrogées (N = 28/166) ont été supplémentées durant toute la période recommandée. Et elles ne sont que 15,7 % à avoir été supplémentées selon la période et la posologie recommandée. Précédemment plusieurs études ont été réalisées, en région parisienne en 1995 et 2006, et dans le Maine et Loire en 2007.

L'enquête de janvier 1995, a été réalisée dans 16 maternités parisiennes. Sept cent trente trois femmes on été interrogées, quelle que soit l'issue de la grossesse (enfant né-vivant, mort-né, malformé ou non) ; tandis que les interruptions médicales de grossesse ont été exclues [111]. La première partie du questionnaire avait pour but d'évaluer la prise d'acide folique. Seules 9,3% (68 femmes) des femmes interrogées ont pris un médicament contenant de l'acide folique durant la période périconceptionnelle. La prise d'acide folique chez ces 68 femmes a été analysée et malheureusement **elle ne correspond aux recommandations officielles que chez 4,4 % d'entres elles,** en termes de période : c'est-à-dire le mois précédant la grossesse et le 1er mois de grossesse.

La raison de cette prescription était, dans 66,2 % des cas, motivée par une fatigue ou une carence. Seules 4,4 % des femmes ont pris de l'acide folique en prévention d'une AFTN. Cependant, 29,4 % des femmes n'ont pu préciser la raison de cette prescription. On aurait pu imaginer, que l'indication chez ces femmes, ignorant la raison de cette supplémentation, serait en fait pour éviter une AFTN, mais on constate que pour presque 81 % des femmes, la prise d'acide folique était associée à du fer, et pour 82,4 % durant le 1er mois de grossesse, ce qui est en contradiction avec une éventuelle attitude préventive des AFTN dont elles n'avaient pas connaissance.

De surcroit, parmi ces femmes n'ayant pas eu de prévention efficace des AFTN, une avait un antécédent personnel d'anomalie du tube neural, et aurait donc du avoir une prévention efficace, d'une éventuelle récurrence. Or, elle n'avait bénéficié d'une prescription que pour le 1er mois de grossesse.

Cette étude menée dans 16 maternités parisiennes, révèle à quel point la prescription d'acide folique en prévention des AFTN était rare en 1995. A cette époque en France, il n'y avait pas

encore de recommandations officielles, contrairement à beaucoup d'autres pays, ce qui explique en grande partie ce constat. Cependant de nombreuses publications scientifiques avaient déjà montré l'intérêt de cette prévention.

Une seconde étude a été menée du 01/12/2005 au 08/01/2006, dans deux maternités parisiennes : La Pitié-Salpêtrière et Port Royal, chez 200 femmes venant d'accoucher d'un enfant bien portant. Sur ces 200 femmes sollicitées, pour répondre à un questionnaire, 185 ont accepté de participer à cette étude. Et aucune d'entres elles ne présentaient de facteur de risque personnel ou familial [112].

Evaluation de la prise d'acide folique :

- 71,9 % des femmes interrogées, ont pris de l'acide folique (5 % par automédication), dont 14 % pendant toute ou une partie de la période recommandée ;
- 9,2 % l'ont commencée avant la grossesse ;
- **seulement 5,5 % l'ont pris durant toute la période recommandée ;**
- l'apport a été insuffisant chez 42,8%, et excessif chez 14,4 % des femmes.

En croisant les différents critères, il est observé qu'**aucune femme n'a été supplémentée selon les recommandations.** Ce qui prouve à quel point il est impératif de renforcer la prévention en France, auprès des femmes en âge de procréer ainsi qu'auprès des acteurs de santé.

En novembre 2004, une large compagne d'information des professionnels de santé et d'information du grand public a été lancée, par l'Inpes, sur la prévention des AFTN. Cette campagne a-t-elle permis une amélioration de la prévention des AFTN ? Une enquête a été réalisée durant cinq journées, en novembre et décembre 2007, auprès de patientes hospitalisées au CHU d'Angers, en post-couche. Lors de cette enquête, 75 femmes ont été interrogées [30] et il s'avère que 47 % d'entres elles ont été supplémentées durant leur grossesse. **Mais seulement 17 % de ces femmes ont pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle recommandée.**

De 2006 à 2007, l'évolution de la mise en place de cette supplémentation a été importante. Les études précédemment réalisées s'intéressaient principalement à la période de supplémentation et non à la posologie. Si seule la période est prise en compte, la

supplémentation en 2013 est équivalente à celle en 2007 (16,9 % en 2013 vis-à-vis de 17 % en 2007) mais si la posologie est aussi retenue, une diminution de cette supplémentation est observée. Face à cette stagnation (voire régression) de la mise en place de la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle, on décèle la nécessité d'améliorer l'information et la formation du corps médical.

3.3.3 Evaluation de la prescription d'acide folique par les différents professionnels de santé

Les décrets de périnatalité, précisent : « Une supplémentation systématique de toutes les femmes, durant la période périconceptionnelle : au minimum quatre semaines avant la conception et jusqu'à huit semaines après. Cette supplémentation sera réalisée à la posologie quotidienne de 0,4 mg.
Pour les femmes à risques, ayant des antécédents personnels et familiaux d'AFTN ou des femmes épileptiques sous traitement, la supplémentation sera alors de 5 mg par jour en période périconceptionnelle. De plus, pour toutes les femmes en âge de procréer, sera préconisée une alimentation équilibrée, particulièrement riche en acide folique » [30].

Au cours de l'enquête que j'ai menée en 2013, parmi les 28 femmes supplémentées durant la période recommandée, 68 % l'ont été à l'initiative de leur gynécologue et seulement 18 % à l'initiative de leur médecin généraliste, suggérant que cette supplémentation est moins évidente à mettre en place pour les médecins généralistes. Par contre lorsque l'on examine la supplémentation, excepté sur l'intégralité de la période recommandée, on remarque que les médecins généralistes en sont à l'initiative dans 37,5 % des cas et les gynécologues dans 52 % des cas.

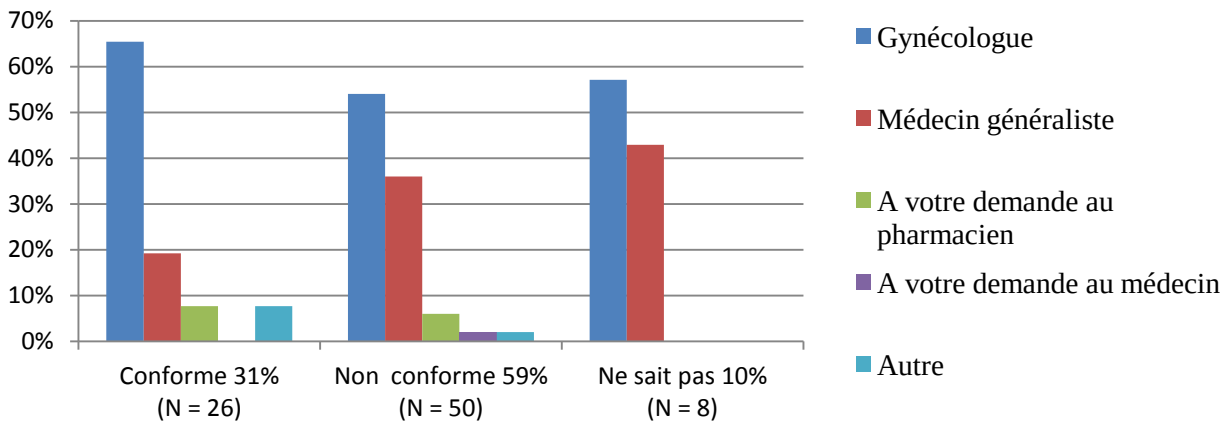


Figure 30 : Professionnels de santé à l'origine de la supplémentation en acide folique selon les recommandations

Il est important de visualiser à quel médecin s'adressent principalement les femmes en désir de grossesse pour leur première consultation. En comptabilisant les femmes supplémentées en acide folique et celles ayant eu une consultation médicale préconceptionnelle, en vue d'obtenir un conseil (N = 116), on constate que 48 % d'entre elles se sont adressées à un médecin généraliste (N = 56), tandis que 52 % se sont adressées à un gynécologue (N = 60). On peut donc considérer à 2 % près, que les médecins généralistes sont autant sollicités que les gynécologues et de fait susceptibles de prescrire de l'acide folique.

3.3.4 Caractéristiques de la femme supplémentée en acide folique

Afin de recenser si certains critères sont communs chez les femmes supplémentées, leur âge, la catégorie socioprofessionnelle et le nombre de grossesse(s) et parité(s) ont été évalués dans l'étude que j'ai menée. Alors que les autres études réalisées, sur la supplémentation en acide folique n'avaient pas évalué ces données.

Ainsi, la tranche des femmes âgées entre 20 et 24 ans représente 16 % de la population interrogée, mais ne représente plus que 4 % des femmes qui ont été supplémentées en acide folique selon les recommandations.

Quant aux femmes situées dans la tranche entre 25 et 29 ans, elles totalisent 34 % de la population interrogée, et représentent alors 50 % des femmes qui ont été supplémentées en

acide folique selon les recommandations (conséquence de nombreuses demandes d'au moins un conseil à un professionnel de santé pour leur projet de grossesse).

Les femmes « cadres et professions intellectuelles supérieures » représentent 8 % de la population interrogée et 19 % des femmes qui ont été supplémentées en acide folique selon les recommandations (car elles font partie des 14 % de patientes ayant demandé au moins un conseil pour ce projet de grossesse).
Alors que les femmes sans activité professionnelle représentent 25 % de la population interrogée, mais ne représentent que 15 % des femmes supplémentées en acide folique selon les recommandations.

Les femmes qui vont vivre leur première grossesse sont plus demandeuses de conseils et d'une consultation préconceptionnelle. En effet, elles représentent 50 % des femmes supplémentées selon les recommandations alors qu'elles ne représentent que 34 % de la population interrogée.
Les femmes qui se préparent à une seconde grossesse sont moins demandeuses de conseils et d'une consultation préconceptionnelle. Ce qui entraîne une répercussion directe sur la supplémentation en acide folique, elles ne constituent que 15 % des femmes supplémentées selon les recommandations alors qu'elles représentent 28 % de la population interrogée.

Les conclusions concernant le nombre de parités sont équivalentes à celles concernant le nombre de grossesse(s). On remarque une tendance : lorsque le nombre de parité augmente, la demande et la prescription en acide folique diminue.

Tableau XVII : Caractéristiques des femmes les mieux et les moins bien supplémentées en acide folique selon les recommandations

	Age	Catégorie socioprofessionnelle	Nombre de grossesse(s)	Nombre de parité(s)
Caractéristiques des catégories de **femmes les mieux supplémentées en acide folique**	25-29 ans	Cadres et professions intellectuelles supérieures	1	1

Caractéristiques des catégories de **femmes les moins supplémentées en acide folique**	20-24 ans	Sans activité professionnelle	2	3

3.3.5 Axes d'améliorations pour une meilleure supplémentation en acide folique

L'HAS, dans un document destiné à l'information des professionnels de santé, a rédigé les informations, des messages de prévention et les examens à proposer en cas de projet de grossesse. Elle a défini que « dès lors qu'ils expriment un projet de grossesse, toutes les femmes et tous les couples devraient bénéficier en période périconceptionnelle d'informations et de messages de prévention, et se voir proposer des interventions adaptées si besoin ».

Malheureusement, dans notre enquête, de nombreuses femmes paraissaient très surprises du fait que l'on puisse demander des conseils hygiéno-diététiques, ou sur la prise d'acide folique, ou bien encore sur l'arrêt de leur contraception, en prévision d'une grossesse. Très peu de femmes ont conscience de l'intérêt d'une visite médicale préconceptionnelle. La visite prénuptiale ayant été supprimée, je pense que la principale solution, pour améliorer la mise en place de cette supplémentation, serait d'instaurer une visite préconceptionnelle quasi-systématique lorsqu'il y a un projet de naissance.

L'instauration d'une méthode contraceptive, le renouvellement de celle-ci, une visite chez le gynécologue sont autant de moments dans la vie d'une femme qui permettent de lui expliquer la nécessité de prendre contact avec un professionnel de santé lorsqu'il y a un projet de grossesse. Même si cette démarche est loin d'être automatique, certaines femmes ont déjà compris l'intérêt d'une telle visite. En effet, **31 % des femmes interrogées ont demandé au moins un conseil en prévision de cette grossesse et 43% des femmes interrogées ont eu une visite préconceptionnelle.**

Malheureusement, même lorsque les femmes font les démarches nécessaires pour bénéficier d'une visite médicale préconceptionnelle, il est regrettable de constater que la supplémentation en acide folique est loin d'être préconisée systématiquement.

Trente et un pour cent des femmes interrogées ont demandé au moins un conseil en prévision de cette grossesse. Parmi ces 51 femmes, elles ne sont que 15 à avoir été supplémentées selon les recommandations, soit 29 % des femmes ayant demandé au moins un conseil. Il est absolument indispensable que les professionnels de santé saisissent l'importance de mettre en place cette supplémentation lors d'une demande de conseil.

Parmi les 72 femmes qui ont eu une consultation médicale avant d'être enceinte, seulement 34% d'entre elles ont été supplémentées en acide folique pendant toute la période recommandée. Lorsqu'une démarche médicale préconceptionnelle est constatée, la prescription d'une supplémentation est réalisée chez une femme sur trois. Cela montre avec évidence les difficultés des professionnels de santé à instaurer cette supplémentation.

L'étude réalisée en 2009 en Maine et Loire met en évidence les difficultés des prescripteurs. En effet, l'intérêt de l'acide folique n'était pas perçu par l'ensemble du corps médical. Cette étude montre que 24 % des médecins généralistes ne prescrivaient pas d'acide folique, car d'après eux cette prescription n'était pas une priorité dans le suivi de la grossesse, mais aussi parce que la majorité d'entre eux ne savaient pas le prescrire ou n'en connaissaient pas la posologie.

Parmi les 16,9 % de femmes qui ont été supplémentées durant la période recommandée, 68 % l'ont été à l'initiative de leur gynécologue et seulement 18 % à l'initiative de leur médecin généraliste. Les médecins généralistes reçoivent énormément de recommandations officielles et de conseils de suivis. Certains d'entre eux, durant mon travail de thèse m'ont confié qu'il leur était parfois difficile de retenir l'essentiel de ces données. Faute de certitudes sur la période et la posologie, certains ne prescrivent pas cette supplémentation. Il parait donc primordial de renforcer l'information auprès des médecins généralistes et des gynécologues, afin de leur fournir un message concis et clair quant à l'application de cette supplémentation.

Actuellement, de nouvelles missions sont confiées au pharmacien, comme l'édicte la loi HPST (Hôpital, patients, santé, territoires), avec pour commencer le suivi des anti-

vitaminiques K. Le pharmacien ne pourrait-il pas avoir un rôle de prévention de ces malformations et être acteur de cette visite préconceptionnelle ?

Nombreuses sont les femmes qui lorsqu'elles vont chercher leur contraceptif à la pharmacie pourraient vouloir parler d'un futur projet de grossesse. Le pharmacien pourrait alors leur proposer un entretien pour faire le point avec elles sur leur traitement si elles en ont un en cours, et leur conseiller de consulter leur médecin afin d'adapter celui-ci si cela s'avère nécessaire pour préparer ce projet de conception.
Comme le stipule l'HAS « toutes les femmes et tous les couples devraient bénéficier en période préconceptionnelle d'informations et de messages de prévention et se voir proposer des interventions adaptées si besoin » [31]. Des messages de prévention concernant les risques liés à une éventuelle consommation d'alcool ou de tabac (même passif) pourraient être évoqués. De plus, il serait important de prodiguer des conseils alimentaires et de surcroit d'aborder la supplémentation en acide folique associée à une alimentation riche en acide folique.

Malgré les campagnes d'informations mises en place, les femmes sont encore trop peu nombreuses à connaître le rôle de l'acide folique. Il est important de pérenniser ces campagnes d'informations en diffusant plus massivement les messages et en les relayant avec des médias supplémentaires tels que la radio, la télévision. L'information à elle seule ne peut suffire à améliorer la prise en charge, mais elle peut y contribuer et permettre de sensibiliser et d'atteindre davantage de femmes.
Un message de ce genre sous l'égide de l'assurance maladie, concernant l'accompagnement des diabétiques (maladie chronique) a été diffusé en 2013 à la radio, il était intitulé « sophia ». Cet accompagnement existait depuis mars 2008, mais était peu connu. Les messages radios diffusés dernièrement ont permis de toucher l'ensemble de la population et de transmettre l'information de manière efficace.

Notre étude a montré que les femmes les moins représentées dans celles ayant bénéficié d'une supplémentation en acide folique selon les recommandations, sont les femmes âgées de 20 à 24 ans, ouvrières ou sans activité professionnelle et ayant déjà eu des enfants. Même si l'on considère que toutes les femmes doivent être concernées et touchées par les campagnes d'information, les femmes des classes décrites précédemment doivent l'être plus particulièrement car plus vulnérables.

CONCLUSION

Tous les professionnels de santé ont un rôle primordial à jouer dans la transmission de l'information aux femmes ayant un désir de grossesse. Il est important de profiter de toutes les opportunités qui s'offrent à nous professionnels de santé, pour informer les femmes en âge de procréer, sur les bienfaits de l'acide folique. Ces opportunités peuvent être diverses : des femmes consultant pour un projet de grossesse, l'arrêt d'un contraceptif quel qu'il soit, un conseil à l'officine… Le point sur lequel nous devons insister est la nécessité de commencer cette supplémentation avant le début de la grossesse.

Le catabolisme des folates est augmenté durant la grossesse, en effet l'apABG (enzyme impliquée dans le catabolisme des folates) augmente de 70 % durant le premier trimestre. Les conseils alimentaires ont toute leur place dans cette prévention mais ne sont pas suffisants pour pallier à cette carence. Il est donc indispensable d'y associer une supplémentation médicamenteuse en acide folique.

Le pharmacien détient un rôle primordial dans la diffusion des messages de prévention. Il doit rester attentif aux propos des femmes en âge de procréer, afin de détecter dans leurs discours un projet de grossesse peu explicité.

Le but n'est en aucun cas d'inquiéter ou de culpabiliser une femme qui n'a pas été supplémentée en acide folique durant la période périconceptionnelle ou durant toute la période recommandée, mais de les informer sur l'efficacité et l'intérêt de cette supplémentation. Même si l'intérêt de cette supplémentation en acide folique m'anime depuis des mois, elle demeure une action de prévention. Malheureusement certaines femmes ou couples doivent faire face à de nombreuses difficultés de tous ordres et les actions de préventions deviennent alors secondaires…

ANNEXES

Annexe 1 : Recommandations de l'HAS pour un projet de grossesse

(Source : [31])

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DOCUMENT D'INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS

Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer

Septembre 2009

DÉFINITION ET OBJECTIF

Dès lors qu'ils expriment un projet de grossesse, toutes les femmes et tous les couples devraient bénéficier en période préconceptionnelle d'informations et de messages de prévention, et se voir proposer des interventions adaptées si besoin.

Cet ensemble d'actions peut favoriser le maintien ou l'amélioration de la santé de toute femme en âge de procréer et permet d'éviter d'éventuelles complications obstétricales.

Ce document d'information vise à répondre à la demande des professionnels de santé qui souhaitent être guidés dans une démarche de consultation dite *préconceptionnelle* dans le contexte de suppression depuis 2007 de la *visite prénuptiale*. Ce type de consultation ne relève pas d'une prise en charge financière particulière.

Ce document d'information n'aborde ni les conduites pratiques spécifiques aux maladies chroniques ou aux traitements médicamenteux au long cours ou aux maladies génétiques familiales éventuellement existants, ni le suivi du début de la grossesse, ni l'exploration d'une infertilité éventuelle.

QUI FAIT LA CONSULTATION ?

La consultation peut être menée par un médecin généraliste, un gynécologue médical, un gynécologue-obstétricien ou une sage-femme, que ce professionnel suive ou non la grossesse par la suite.

À QUELLES OCCASIONS ?

Les informations, les messages de prévention et l'examen clinique devraient être adaptés en fonction de la situation. Ils peuvent être proposés et délivrés :

- en réponse aux questions posées par une femme ou un couple qui a un projet de grossesse clairement exprimé : arrêt envisagé d'une contraception, problème de fertilité, questions sur le déroulement d'une grossesse ;
- dans le cadre d'un suivi gynécologique régulier en l'absence d'expression d'un projet de grossesse, et en particulier lors du renouvellement d'une contraception ;
- si le professionnel a connaissance d'un projet de mariage ou de vie en couple.

La fréquence de renouvellement des informations et des messages de prévention ainsi que les éventuels examens clinique et biologiques proposés dépendent de l'expression ou non d'un souhait de grossesse, la survenue plus ou moins rapide de la grossesse et des évolutions du mode de vie de la femme ou du couple.

Quelles informations recueillir ?

- **Facteurs de risque individuels*** : par exemple l'âge et son impact sur la fertilité et la survenue de complications obstétricales ; un surpoids ; des antécédents familiaux tels qu'une maladie ou un problème de santé chronique ; des maladies génétiques; des anomalies liées à la prise de Distilbène® par la mère
- **Antécédents chirurgicaux ou gynécologiques*** : par exemple des pathologies ou malformations utéro-vaginales
- **Antécédents obstétricaux*** en rapport avec une grossesse précédente ou un accouchement, ou chez le nouveau-né (en particulier les défauts de fermeture du tube neural)
- **Facteurs de risque médicaux* en rapport avec une grossesse précédente** : par exemple un diabète gestationnel, une hypertension artérielle gravidique, des troubles de l'hémostase

*Liste indicative non exhaustive. Pour plus de détails se référer à l'annexe 2 des recommandations « Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées » publiées en 2007 par la HAS (www.has-sante.fr)

Quel examen clinique réaliser ?

- **Mesure de la pression artérielle**
- **Mesures du poids, de la taille et calcul de l'indice de masse corporelle**
- **Examen gynécologique,** en particulier examen clinique des seins, frottis cervical de dépistage (s'il date de plus de 2 à 3 ans), recherche de mutilations de l'appareil génital, etc.

Quels examens biologiques proposer ?

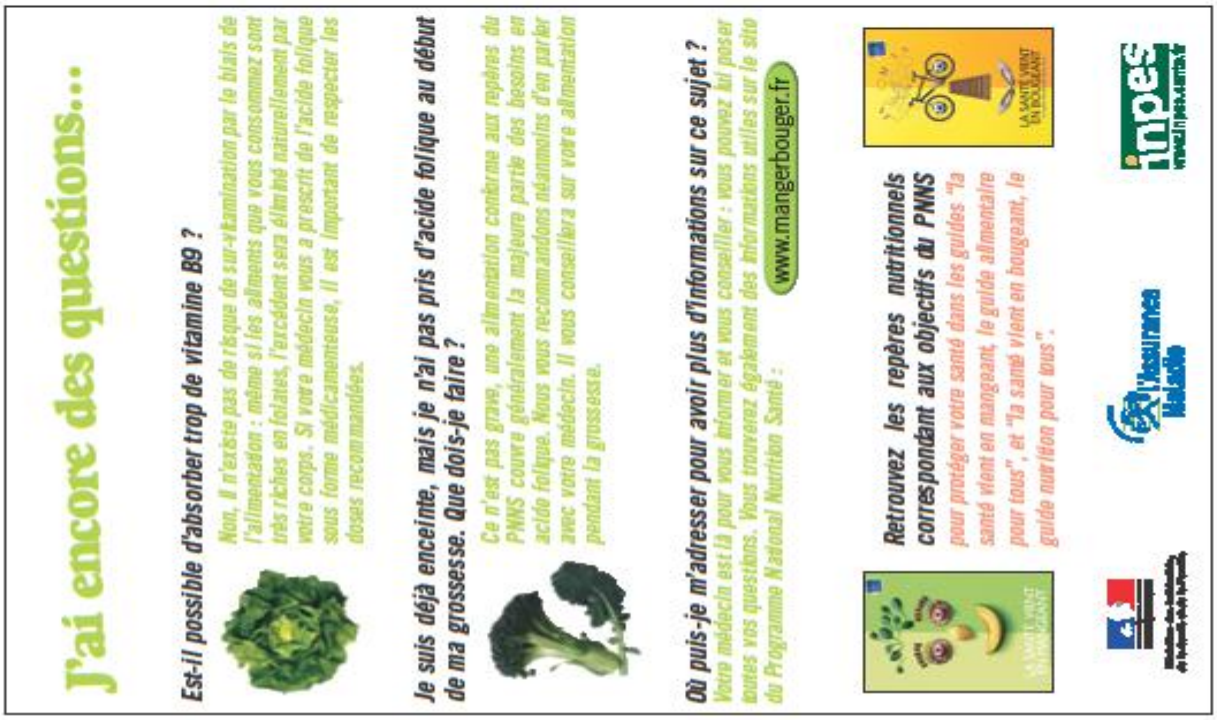
- **Détermination du groupe sanguin** (A, B O, phénotypes rhésus complet et Kell) si la femme ne possède pas de carte de groupe sanguin complète (2 déterminations sont nécessaires) ; en cas de rhésus négatif, il est proposé d'informer la femme de l'intérêt de la détermination du groupe sanguin du futur père.
- **Examens sérologiques de la toxoplasmose** (en l'absence de preuve écrite de l'immunité) **et de la rubéole** (sauf si deux vaccinations documentées ont été antérieurement réalisées, quel que soit le résultat de la sérologie).
- **Sérologie VIH 1 et 2 à proposer à la femme ou au couple.**
- **Autres dépistages à proposer à la femme ou au couple** (selon facteurs de risque professionnels, addictions, antécédents transfusionnel) **après information sur les risques de contamination verticale :**
  - taux d'anticorps anti-Hbs chez une femme vaccinée, sinon antigène Hbs
  - sérologie VHC
  - sérologie de la syphilis.

À quels traitements médicamenteux être attentifs ?

- **Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque de toute prescription médicamenteuse doit être attentivement évalué** chez une femme qui exprime un désir de grossesse.
- **En cas de maladie chronique ou de traitement au long cours,** anticiper les éventuels ajustements thérapeutiques à effectuer, si besoin avec le spécialiste de la maladie concernée (par exemple : antiépileptiques, antidiabétiques, antihypertenseurs, anticoagulants, psychotropes, etc.).
- **Prévention des anomalies de fermeture du tube neural par un apport de folates** : à partir du moment où la femme a un souhait de grossesse, prescrire des folates lors de la consultation préconceptionnelle et prolonger la prise jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée à la dose de 400 microgrammes par jour.

Annexe 2 : Information de l'Inpes : PNNS « Les folates, n'attendez pas d'être enceinte pour les inviter à table ! »

(Source : www.inpes.sante.fr)



Intro...

LA VITAMINE B9, OU FOLATES, EST INDISPENSABLE POUR PRÉVENIR CERTAINES MALFORMATIONS CONGÉNITALES CHEZ L'EMBRYON.

VOUS AVEZ UN PROJET DE BÉBÉ ?

N'attendez pas d'être enceinte pour préparer au mieux votre grossesse. Une vie saine, la pratique régulière d'une activité physique, une alimentation variée et riche en folates sont essentielles pour aborder cette future grossesse en pleine forme !

Vitamine B9 ou folates ou acide folique ...

... c'est la même chose ! Cette vitamine aux appellations multiples tient son nom du latin «folium» (=feuille) car elle est présente en grande quantité dans les légumes verts à feuilles. Ses bienfaits ne se limitent pas au bon déroulement de la grossesse. Elles pourraient avoir notamment des effets protecteurs contre la maladie d'Alzheimer, les maladies cardio-vasculaires et même certains cancers.

• *Pourquoi adopter une alimentation riche en folates?*

Il est particulièrement important qu'une future maman dispose d'un apport suffisant en folates au moment de la conception et en tout début de grossesse. Il permet de réduire de manière significative les risques d'un retard de croissance ou de malformations graves chez le bébé à naître.

Une déficience en folates peut notamment entraîner des malformations du tube neural, ébauche de la future moelle épinière du bébé. Appelées «anomalies de fermeture du tube neural» (ou AFTN), ces malformations se constituent au cours des 4 premières semaines de grossesse et sont responsables de handicaps souvent irréversibles à la naissance.

C'est pourquoi plusieurs semaines avant le début de la grossesse, il est important d'avoir un apport en folates suffisant. Une alimentation conforme aux repères du PNNS (voir tableau pages 6 et 7) fournit un apport non négligeable. **Cependant, il doit être complété par un supplément nutritionnel obtenu sur prescription, 2 mois avant et un mois après la conception.** Si la grossesse ne survenait pas au moment souhaité, les suppléments nutritionnels ne présentent pas de risques aux doses prescrites. **Parlez-en à votre médecin.**

EN FRANCE, PRÈS DE LA MOITIÉ DES FEMMES EN ÂGE D'AVOIR UN ENFANT PRÉSENTENT UN DÉFICIT EN ACIDE FOLIQUE, LE PLUS SOUVENT SANS LE SAVOIR.

Les causes peuvent en être multiples : une alimentation pauvre en fruits et légumes frais, des apports énergétiques insuffisants, des régimes fréquents et non contrôlés médicalement. La pilule contraceptive, le tabac, la consommation excessive d'alcool augmentent également le risque de déficit, de même que certains traitements médicamenteux.

• *Cas particuliers*

Certaines circonstances nécessitent une surveillance encore plus attentive de votre médecin et la prise d'acide folique à titre préventif, en dehors de tout projet de grossesse immédiat :
- Si vous avez **déjà un enfant souffrant d'une AFTN.**
- Si vous suivez un traitement contre le **diabète** ou **l'épilepsie,** si vous présentez un **problème de surpoids.**
- Si vous présentez des signes **d'insuffisance nutritionnelle majeure** (anorexie, maigreur, anémie…).

Les folates, où les trouver ?

Certains aliments sont très riches en folates, mais nous en consommons peu ou en très petites portions. D'autres en contiennent moins, mais nous les consommons en quantités plus importantes. Voici les aliments à privilégier dans votre alimentation pour renforcer votre apport en folates.

TENEUR en µg/100g		ALIMENT en µg/100g	INTERET
Très forte*	>1000	levure	REDUIT Car nous en consommons très peu.
forte	100-200 100-150	épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon graines (noix, châtaigne, pois chiche,…) fromages affinés (brie, bleus, chèvre…).	RELATIF Car nous en consommons peu ou en toute petites proportions.
moyenne	50-100 20-50	autres légumes à feuille (laitue, endive, choux, poireau, artichaut), haricots verts, petits pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocat, lentilles, carottes, tomates, oignon, potiron, maïs, poivron, agrumes, banane, kiwi, fruits rouges, dattes, figues, œufs, autres fromages, frites, pains.	TRES IMPORTANT Car nous consommons régulièrement l'un ou l'autre de ces aliments et dans des proportions assez élevées.
faible	5-20 5-10	concombre, céleri, aubergine, champignons, olives, pommes de terre, riz, pâtes, laitages frais, viandes, poissons, pommes, poires, prunes, pêches, abricot.	IMPORTANT Car nous consommons régulièrement ces aliments même si leur apport en folates est plus réduit.

A noter

**Le foie est également riche en folates mais par précaution sa consommation (quelle qu'en soit l'espèce) ainsi que celle des produits à base de foies, est déconseillée aux femmes enceintes ou désireuses d'avoir un enfant.*

Rapport Afsa Evaluation des besoins nutritionnels des animaux en vitamines A, D et E ainsi que des risques pour la santé animale et la santé du consommateur. Mis à des apports élevés chez les animaux producteurs d'aliments.

• *Petites idées riches en folates :*

- Salade mélangée (mâche, épinard, laitue), dés de poire
- Fromage blanc, fruits rouges frais ou surgelés, miel et noix
- Avocat, pamplemousse, crevettes roses, sauce au yaourt
- Un verre de jus d'orange, céréales enrichies et lait, pain complet

- **Une idée menu :** petits artichauts gratinés au chèvre et à la ciboulette - saumon en papillote sauce oseille, petits flans de légumes verts – clafoutis de fruits rouges

• *Petits conseils !*

La vitamine B9 est particulièrement fragile. Elle est facilement détruite par une exposition prolongée à la lumière, à la chaleur ou à l'eau. Pour préserver la teneur en folates des aliments, particulièrement des légumes frais :

- Conservez-les au réfrigérateur et consommez-les rapidement après l'achat
- Evitez les rinçages prolongés
- Evitez les cuissons longues à l'eau, spécialement si vos légumes sont en petits morceaux. Préférez une cuisson à l'étouffée dans un peu d'eau bouillante ou la cuisson à la vapeur.

Pour mettre des folates dans votre assiette, suivez les repères !

Le Programme National de Nutrition Santé (PNNS) a défini des repères de consommation pour aider chacun d'entre nous à protéger sa santé. Suivez ces repères, ils vous permettent aussi de faire le plein de folates !

Fruits et légumes

Crus, cuits, frais, surgelés ou en conserve, il est conseillé de consommer au moins 5 fruits et légumes par jour. Les légumes « verts » (épinard, brocoli, cresson, mâche, oseille, avocat, courgette, haricot vert, petit pois...) et les fruits « rouges » (fraise, framboise, cerise) sont les plus riches en folates.

Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs

Il est recommandé de consommer un aliment de ce groupe à chaque repas, selon l'appétit. Cela tombe bien ! Le pain et le riz (surtout complets), la pomme de terre, les lentilles, les pois chiches, le maïs contiennent tous des quantités très intéressantes de folates.

*Lait, yaourt, fromages**

Sous une forme ou une autre, les produits laitiers peuvent s'inviter à table au moins trois fois par jour... Certains sont particulièrement riches en folates, comme les fromages à croûte blanche (camembert, brie) et à pâtes persillées (le bleu) ou le fromage blanc.

Viandes et volailles, produits de la pêche et œufs

Il est conseillé de les mettre au menu en alternance, une ou deux fois par jour, en quantité inférieure à celle de l'accompagnement. S'ils contiennent tous des folates, les œufs en sont particulièrement bien pourvus.

Boissons

L'eau est la seule boisson indispensable. Elle est à consommer sans aucune modération ! Elle ne contient cependant pas de folates, que vous trouverez plutôt du côté des jus de fruits frais à base d'agrumes.

*La consommation de fromages (ou autres produits) au lait cru est déconseillée aux femmes enceintes.

Activité physique	**au moins l'équivalent de 30 minutes de marche rapide chaque jour**	• A intégrer dans la vie quotidienne (marcher, monter les escaliers, faire du vélo...).
Fruits et légumes	**au moins 5 par jour**	• A chaque repas et en cas de petits creux. • Crus, cuits, natures ou préparés. • Frais, surgelés ou en conserve.
Pains, céréales, pommes de terre et légumes secs	**à chaque repas et selon l'appétit**	• Favoriser les éléments céréaliers complets ou pain bis. • Privilégier la variété.
Lait et produits laitiers (yaourts, fromages)	**3 par jour**	• Privilégier la variété. • Privilégier les fromages les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés.
Viandes, poissons, œufs	**1 à 2 fois par jour**	• En quantité inférieure à celle de l'accompagnement. • Viandes : privilégier la variété des espèces et les morceaux les moins gras. • Poisson : au moins deux fois par semaine.
Matières grasses ajoutées	**limiter la consommation**	• Privilégier les matières grasses végétales (huile d'olive, de colza). • Favoriser la variété. • Limiter les graisses d'origine animale (beurre, crème...).
Produits sucrés	**limiter la consommation**	• Attention aux boissons sucrées. • Attention aux aliments gras et sucrés à la fois. (pâtisseries, crèmes dessert, chocolat, glaces...).
Boissons	**eau à volonté**	• Au cours et en dehors des repas. • Limiter les boissons sucrées (privilégier les boissons allégées en sucre). • Boissons alcoolisées : chez l'adulte ne pas dépasser, par jour, 2 verres de vin (de 10 cl) pour les femmes* et 3 pour les hommes. 2 verres de vin sont équivalents à 2 demis de bière ou 6 cl d'alcool fort.
Sel	**limiter la consommation**	• Préférer le sel iodé. • Ne pas resaler avant de goûter. • Réduire l'ajout de sel dans les eaux de cuisson. • Limiter les fromages et les charcuteries les plus salés et les produits apéritifs salés.

*à l'exclusion des femmes enceintes auxquelles il est recommandé de s'abstenir de toute consommation d'alcool pendant la durée de la grossesse.

Annexe 3: Les essentiels de l'Inpes : folates et désir de grossesse

(Source : www.inpes.sante.fr)

LES ESSENTIELS DE L'INPES

FOLATES ET DÉSIR DE GROSSESSE : informer et prescrire au bon moment

www.inpes.sante.fr
inpes
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Pourquoi une supplémentation systématique en folates ?

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) ont été clairement associées à un déficit en acide folique (appelé aussi « folates » ou « vitamine B9 »). Pour prévenir ces malformations, une prescription systématique de folates, en une prise quotidienne de 400 microgrammes et ce jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée, est recommandée[1], dès que la femme a un souhait de grossesse, par ex. lors d'une consultation avant la grossesse. En effet, **pour être efficace, cette supplémentation doit débuter plusieurs semaines avant la conception.**

Le médecin généraliste, le gynécologue, la sage-femme doivent relayer largement auprès des femmes en âge de procréer cette recommandation encore insuffisamment connue. Ils doivent prescrire systématiquement une supplémentation aux femmes en désir de grossesse, tout en conseillant une alimentation conforme aux repères du Programme national nutrition santé (PNNS).

DES REPÈRES POUR VOS CONSULTATIONS

Quand en parler ? Quand proposer une supplémentation ?

La difficulté de la mise en œuvre de cette prescription réside dans le fait qu'elle doit débuter avant même que la femme soit enceinte. Dans cet objectif, le traitement doit être commencé, de façon systématique, pour toutes les femmes, dès que la décision d'avoir un enfant est prise et, chaque fois que possible, avant l'arrêt de la contraception.

En disposant **l'affiche et les dépliants de l'Inpes : « Vous avez un projet de bébé ? Pensez dès maintenant à la vitamine B9 »** en salle d'attente, vous pouvez ainsi informer les femmes et les inciter à vous parler de leur projet de grossesse.

Pensez, de façon régulière, à interroger les femmes sur un éventuel projet de grossesse. Dès lors que la femme vous questionne sur son projet de grossesse ou dès qu'elle envisage l'arrêt de sa contraception habituelle, prescrivez cette supplémentation. Par ailleurs, conseillez, en vous appuyant sur le dépliant, une alimentation conforme au PNNS.

L'acide folique, comment ça marche ?

L'acide folique intervient dans la division cellulaire. Un déficit lors de la phase décisive du développement du système nerveux embryonnaire, **entre le 14e et le 30e jour de grossesse**, peut se traduire par des malformations graves du système nerveux.

La prise d'acide folique n'est pas efficace à 100 % mais réduit le risque de défaut de fermeture du tube neural dans près de deux tiers des cas[2].

Les apports en folates par l'alimentation ne pourraient-ils pas suffire ?

Une alimentation conforme aux repères du PNNS, notamment suffisamment riche en fruits et légumes (voir dépliant *Vous avez un projet de bébé ? Pensez dès maintenant à la vitamine B9*) pourrait suffire. Cependant, cette alimentation n'étant pas suivie par toute la population, une supplémentation médicamenteuse systématique est préférable pour plus de sécurité.

Quelle prescription ?

Dès lors que la femme a un souhait de grossesse, et au moins 4 semaines avant la conception, prescrire de l'acide folique en une prise quotidienne et ce, jusqu'à la 12e semaine d'aménorrhée : **acide folique 0,4 mg : 1 comprimé/jour** (remboursement SS à 65 %).

Pour les femmes ayant un risque élevé, c'est-à-dire celles présentant un antécédent de fœtus ou de nouveau-né atteint de AFTN (risque multiplié par 10) et celles qui sont traitées par certains médicaments antiépileptiques (pouvant induire des carences en folates), une supplémentation en acide folique plus élevée est recommandée : **acide folique 5 mg : 1 comprimé/jour** (remboursement SS à 65 %).

Y a-t-il des risques à prendre de l'acide folique ?

Aucun effet indésirable pour la mère ni pour le bébé n'a été rapporté. Une méta-analyse Cochrane[3] de 2010 est tout à fait rassurante quant à la prise d'acide folique en prévention des AFTN. De plus, l'acide folique est très bien toléré aux doses prescrites.

CHIFFRES CLÉS

- L'amélioration du statut en folates des femmes en âge de procréer, notamment en cas de désir de grossesse, fait partie des objectifs du PNNS.
- L'incidence moyenne des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) est d'environ **1 grossesse sur 1000** en France.
- **Près de trois quarts des femmes** en âge de procréer ont des apports alimentaires en folates inférieurs à 100 % des apports nutritionnels conseillés.[4, 5]
- **7 % des femmes** en âge de procréer présentent un risque de déficit en folates (folates plasmatiques < 3 ng/ml).[6]
- En 2010, 53,5 % des femmes qui ont eu un enfant n'ont pas reçu d'acide folique. Pour les 40,3 % de celles qui ont reçu une supplémentation*, dans **64 % des situations, la supplémentation a été trop tardive** par rapport aux recommandations. Seuls 34,2 % des femmes ont reçu une supplémentation en période anténatale.[7]

*6,2 % des femmes ne savent pas si elles ont reçu de l'acide folique

Des outils à votre disposition

POUR EN SAVOIR PLUS SUR LA GROSSESSE

- *Grossesse et accueil de l'enfant : comment accompagner les choix des couples autour de la grossesse et favoriser l'accès à la parentalité.* Saint-Denis : Inpes : 2010.
- *Le Guide nutrition avant et pendant la grossesse. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé.* Saint-Denis : Inpes : 2007.
- *Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer.* Paris : HAS, 2009.

POUR VOS PATIENTES

- La brochure *Vous avez un projet de bébé ? Pensez dès maintenant à la vitamine B9.*

Annexe 4: Campagne informative 2013 « Vous avez un projet de bébé ? »

(Source : www.inpes.sante.fr/)

Annexe 5 : Pathologies à rechercher selon le profil des marqueurs sériques au 2ème trimestre

(Source : [73])

Marqueurs			**Pathologies à évoquer**	**Conduite à tenir**
AFP	**hCG ou βhCG**	**uE3**		
↑	Normale	Normale	AFTN Métrorragies Lyse d'un jumeau Syndrome néphrotique finlandais	Echographie par référent Interrogatoire 2ème prélèvement sanguin pour étude cinétique de l'AFP
↓	Normale	Normale	Déficit congénital maternel en AFP	
Normale	↑	Normale	Môle, choriocarcinome	
Normale	↓	↓	Pathologie placentaire	Echographie
↑	↑		Pathologie du 3ème trimestre Toxémie gravidique Eclampsie HELLP Syndrome	Bilan maternel (écho-doppler)
			T16 confinée au placenta	Echographie, placentocentèse, caryotype placentaire
↓	↓	↓	T13 ou T18	Echographie (recherche de malformations associées)
↑	↓	↓	Mort fœtale *in utero*	Echographie
↓	↑	↓	T21	PLA, PVC

Annexe 6 : Études épidémiologiques sur l'acide folique et le risque d'AFTN

Étude	Plan	Sujets	Exposition	Résultats	Commentaires
Laurence et coll., 1981 (56)	Essai comparatif randomisé au Pays de Galles	Femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint d'ATN[a]; mères qui ont pris un supplément de 4 mg d'acide folique par jour Mères qui n'ont pas pris de supplément mais un placebo	4 mg d'acide folique ou de placebo par jour pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	2 grossesses avec ATN chez 60 femmes ayant reçu un supplément 4 grossesses avec ATN chez 50 femmes ayant reçu un placebo Risque relatif = 0,40, non significatif sur le plan statistique	Réduction du risque de 60 %
Smithells et coll., 1983 (57)	Essai comparatif non randomisé multicentrique au R.-U.	Femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint d'ATN Mères ayant reçu un supplément de 0,36 mg d'acide folique en plus de multivitamines chaque jour Mères qui n'ont pas reçu de supplément	0,36 mg d'acide folique en plus de multivitamines ou aucun supplément pendant un mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre	3 grossesses avec ATN chez 454 femmes ayant pris un supplément 24 grossesses avec ATN chez 519 femmes n'ayant pas pris de supplément Risque relatif = 0,14, $p < 0,05$	Réduction du risque de 86 %
Mulinare et coll., 1988 (58)	Étude cas/témoins dans l'agglomération urbaine d'Atlanta	Nourrissons atteints d'ATN et nourrissons témoins normaux Femmes enceintes n'ayant jamais eu d'enfant atteint d'ATN	Supplément de multivitamines contenant 0 à 0,8 mg d'acide folique pris pendant au moins un an avant la conception et tout au long du premier trimestre	24 cas d'ATN chez des bébés dont la mère avait pris un supplément et 157 cas chez des nourrissons dont la mère n'avait pas pris de supplément 405 cas normaux chez les nourrissons dont la mère avait pris un supplément et 1 075 cas normaux chez les nourrissons témoins dont la mère n'avait pas pris de supplément Rapport des cotes = 0,40, $p < 0,05$	Réduction du risque de 60 %
Bower et Stanley, 1989 (59)	Étude cas/témoins en Australie-Occidentale	Cas de spina bifida chez des nourrissons et témoins normaux Femmes enceintes n'ayant jamais eu d'enfant atteint d'ATN	Folate alimentaire et supplément de multivitamines pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	77 cas d'ATN et 154 mères témoins dans l'étude. On a comparé le quartile le plus élevé pour le folate avec le quartile le plus bas. Un effet protecteur croissant a été observé du quartile le plus bas au quartile le plus haut. Rapport des cotes = 0,25, $p < 0,05$	Réduction du risque de 75 %
Mills et coll., 1989 (60)	Étude cas/témoins en Californie et en Illinois	Nourrissons atteints d'ATN et nourrissons témoins normaux Femmes enceintes n'ayant jamais eu d'enfant atteint d'ATN	Supplément de multivitamines et de folate contenant jusqu'à 0,8 mg d'acide folique en plus des sources alimentaires pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	89 cas d'ATN chez des nourrissons dont la mère avait pris un supplément et 214 cas chez des nourrissons dont la mère n'avait pas pris de supplément 90 nourrissons normaux dont la mère avait pris un supplément et 196 nourrissons témoins normaux dont la mère n'avait pas pris de supplément Rapport des cotes = 0,91, non significatif sur le plan statistique	Aucun effet protecteur

(Source : phac-aspc.gc.ca)

Étude	Plan	Sujets	Exposition	Résultats	Commentaires
Milunsky et coll., 1989 (61)	Étude prospective de cohorte en Nouvelle-Angleterre	Nourrissons atteints d'ATN et nourrissons témoins normaux Femmes enceintes qui n'ont jamais eu d'enfants atteints d'ATN	Supplément de multivitamines et de folate contenant 0,1 à 1,0 mg d'acide folique en plus des sources alimentaires pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	10 grossesses avec ATN chez 10 713 femmes qui avaient pris des multivitamines en plus du folate 39 grossesses avec ATN chez 11 944 femmes qui avaient pris des multivitamines sans folate Risque relatif = 0,28, $p < 0,05$	Réduction du risque de 72 %
Vergel et coll., 1990 (62)	Essai comparatif non randomisé à Cuba	Femmes enceintes qui ont déjà eu un enfant atteint d'ATN Mères qui ont pris un supplément de 5 mg d'acide folique par jour Mères qui n'ont pas pris de supplément	5 mg d'acide folique ou aucun supplément pendant un mois avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre	0 grossesse avec ATN chez 81 femmes qui avaient pris un supplément 4 grossesses avec ATN chez 114 femmes non traitées Effet protecteur indéterminé, non significatif sur le plan statistique	Effet protecteur complet
MRC Vitamin Study, 1991 (50)	Essai comparatif randomisé multicentrique au Royaume-Uni et en Hongrie	Femmes enceintes qui ont déjà eu un enfant atteint d'ATN Mères qui ont pris un supplément de 4 mg d'acide folique chaque jour Mères qui n'ont pas pris de supplément mais un placebo	4 mg d'acide folique ou un placebo chaque jour pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	6 grossesses avec ATN chez 593 femmes qui avaient pris un supplément 21 grossesses avec ATN chez 602 femmes qui n'avaient pas pris de supplément Risque relatif = 0,28, $p < 0,05$	Réduction du risque de 72 %
Czeizel et Dudas, 1992 (63)	Essai comparatif randomisé en Hongrie	Femmes qui planifient une grossesse Femmes qui ont pris un supplément de 0,8 mg d'acide folique en plus de multivitamines chaque jour Femmes qui n'ont pas pris le supplément mais un supplément d'oligo-éléments	Prise de suppléments pendant au moins un mois avant la conception et jusqu'à la date du début des deuxièmes menstruations manquées	0 grossesse avec ATN chez 2 104 femmes ayant pris un supplément 6 grossesses avec ATN chez 2 052 femmes n'ayant pas pris de supplément Risque relatif = 0,0, $p = 0,029$	Effet protecteur complet
Kirke et coll., 1992 (64)	Essai comparatif randomisé multicentrique en Irlande	Femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint d'ATN Femmes ayant pris un supplément de 0,36 mg d'acide folique avec ou sans multivitamines chaque jour Femmes n'ayant pas pris le supplément mais plutôt des multivitamines chaque jour sans acide folique	Suppléments pris pendant au moins deux mois avant la conception et jusqu'à la date du début des troisièmes menstruations manquées	0 ATN chez 172 nourrissons/foetus dont la mère avait pris un supplément 1 ATN chez 89 nourrissons/foetus dont la mère n'avait pas pris de supplément Effet protecteur indéterminé, non significatif sur le plan statistique	Essai interrompu prématurément
Werler et coll., 1993 (65)	Étude cas/témoins à Boston, à Philadelphie et à Toronto	Cas d'ATN et témoins avec autres malformations majeures Mères de cas et de témoins	Consommation quotidienne de multivitamines, dans la plupart des cas 0,4 mg d'acide folique, pendant 28 jours avant les dernières menstruations jusqu'à 28 jours après	34 mères de cas d'ATN ayant pris un supplément et 250 n'ayant pas pris de supplément 339 mères témoins ayant pris un supplément et 1 253 n'ayant pas pris de supplément Rapport des cotes ajusté = 0,6 (IC à 95 % = 0,4-0,8)	Réduction du risque de 40 %

Étude	Plan	Sujets	Exposition	Résultats	Commentaires
Shaw et coll., 1995 (66)	Étude cas/témoins en Californie	Cas d'ATN et nourrissons témoins normaux	Toute consommation de vitamines contenant du folate au cours des trois mois précédant la conception	88 mères de cas d'ATN qui avaient pris un supplément et 207 qui n'avaient pas pris de supplément 98 mères témoins qui avaient pris un supplément et 149 qui n'avaient pas pris de supplément Rapport des cotes = 0,65 (intervalle de confiance à 95 % = 0,45-0,94)	Réduction du risque de 35 %
Berry et coll., 1999 (23)	Campagne de santé publique dans deux régions du Chine	Femmes au moment de leur examen prénuptial	Un seul supplément contenant 0,4 mg d'acide folique, acheté par les femmes et pris avant les dernières menstruations et jusqu'à la fin du premier trimestre	**Région du Nord** 13 cas d'ATN chez 13 012 femmes qui avaient pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle 16 cas d'ATN chez 3 318 femmes qui n'avaient pas pris d'acide folique Risque relatif = 0,21 (intervalle de confiance à 95 % = 0,10-0,43)	Réduction du risque de 79 %
				Région du Sud 34 cas d'ATN chez 58 638 femmes qui avaient pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle 28 cas d'ATN chez 28 265 femmes qui n'avaient pas pris d'acide folique Risque relatif = 0,59 (intervalle de confiance à 95 % = 0,36-0,97)	Réduction du risque de 41 %

* ATN = anomalie du tube neural

Annexe 7 : Accord du Comité d'Ethique du CHU d'Angers

FACULTE DE MEDECINE
ANGERS

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
ANGERS

COMITE D'ETHIQUE

* * * * * *

Le Président
Docteur Jean-Paul JACOB

Mme Ysaura Poirier

Angers, le Vendredi 28 février 2013

Madame,

1) Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné dans sa séance du **20 février 2013** votre projet enregistré au comité sous le numéro **2013/17 Thèse de pharmacie Mme Ysaura Poirier "acide folique et grossesse : des recommandations appliquées, des malformations évitées".**

L'objectif de cette thèse de déterminer la connaissance des femmes sur le lien entre acide folique et spina bifida, sur l'intérêt d'une supplémentation en acide folique durant la période préconceptionnelle et comment renforcer l'information sur la nécessité de cette supplémentation. Étude réalisée pendant un stage en gynécologie, par un entretien sur la base d'un questionnaire auprès d'au moins 100 femmes en suites de couches. Le comité ne voit pas d'objection à la réalisation de cette enquête à condition de s'assurer que la grossesse et l'accouchement se soient déroulés sans problème et qu'il n'y ait pas d'antécédent de malformations. Il n'y a pas d'objection, bien au contraire à remettre une plaquette sur l'acide folique aux personnes interrogées.

Le comité émet un avis favorable.

Je vous prie de croire, Madame, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Docteur Jean-Paul JACOB

Anesthésie-réanimation chirurgicale A
CHU Angers – 49933 Angers Cedex 9
Email : jpjacob@chu-angers.fr

Annexe 8 : Correspondance entre les groupes et les catégories socioprofessionnelles

(Source : http://www.insee.fr/fr/methodes/nomenclatures/pcsese/pcsese2003/doc/Guide_PCS-2003.pdf)

Niveau agrégé (8 postes dont 6 pour les actifs)	**Niveau de publication courante (24 postes dont 19 pour les actifs)**	**Niveau détaillé (42 postes dont 32 pour les actifs)**
1 Agriculteurs exploitants	10 Agriculteurs exploitants	11 Agriculteurs sur petite exploitation 12 Agriculteurs sur moyenne exploitation 13 Agriculteurs sur grande exploitation
2 Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	21 Artisans	21 Artisans
	22 Commerçants et assimilés	22 Commerçants et assimilés
	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus	23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus
3 Cadres et professions intellectuelles supérieures	31 Professions libérales et assimilés	31 Professions libérales
	32 Cadres de la fonction publique, professions intellectuelles et Artistiques	33 Cadres de la fonction publique 34 Professeurs, professions scientifiques 35 Professions de l'information, des arts et des spectacles
	36 Cadres d'entreprise	37 Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise 38 Ingénieurs et cadres techniques d'entre-Prise
4 Professions Intermédiaires	41 Professions intermédiaires de l'enseigne-ment, de la santé, de la fonction publique et assimilés	42 Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés 43 Professions intermédiaires de la santé et du travail social 44 Clergé, religieux 45 Professions intermédiaires administratives de la fonction publique
	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises	46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises
	47 Techniciens	47 Techniciens
	48 Contremaîtres, agents de maîtrise	48 Contremaîtres, agents de maîtrise
5 Employés	51 Employés de la fonction publique	52 Employés civils et agents de service de la fonction publique 53 Policiers et militaires
	54 Employés administratifs d'entreprise	54 Employés administratifs d'entreprise
	55 Employés de commerce	55 Employés de commerce
	56 Personnels des services directs aux particuliers	56 Personnels des services directs aux Particuliers
6 Ouvriers	61 Ouvriers qualifiés	62 Ouvriers qualifiés de type industriel 63 Ouvriers qualifiés de type artisanal 64 Chauffeurs 65 Ouvriers qualifiés de la manutention, du Magasinage et du transport
	66 Ouvriers non qualifiés	67 Ouvriers non qualifiés de type industriel 68 Ouvriers non qualifiés de type artisanal
	69 Ouvriers agricoles	69 Ouvriers agricoles
7 Retraités	71 Anciens agriculteurs exploitants	71 Anciens agriculteurs exploitants
	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise	72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
	73 Anciens cadres et professions intermé-diaires	74 Anciens cadres 75 Anciennes professions intermédiaires
	76 Anciens employés et ouvriers	77 Anciens employés 78 Anciens ouvriers
8 Autres personnes sans activité professionnelle	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé	81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé
	82 Inactifs divers (autres que retraités)	83 Militaires du contingent 84 Elèves, étudiants 85 Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraités) 86 Personnes diverses sans activité profes-sionnelle de 60 ans et plus (sauf retraités)

Annexe 9 : Données Insee sur les catégories socioprofessionnelles

(Source : [109])

	Maine-et-Loire	**Pays de la Loire**	**France**
Total	327 609	1 495 114	27 497 563
Nombre d'agricultrices exploitantes	2 530	12 493	136 866
Proportion d'agricultrices exploitantes	0,772%		0,498%
Nombre de commerçantes, chefs d'entreprise	5 417	26 710	503 243
Proportion de commerçantes, chefs d'entreprise	1,653%		1,830%
Nombre de cadres, professions intellectuelles supérieures	15 097	72 028	1 802 371
Proportion de cadres, professions intellectuelles supérieures	4,608%		6,555%
Nombre de professions intermédiaires	43 702	203 459	3 845 486
Proportion de professions intermédiaires	13,340%		13,985%
Nombre d'employées	81 096	376 578	6 713 548
Proportion d'employées	24,754%		24,415%
Nombre d'ouvrières	26 520	103 930	1 347 239
Proportion d'ouvrières	8,095%		4,899%
Nombre de retraitées	97 046	455 108	7 549 765
Proportion de retraitées	29,623%		27,456%
Nombre sans activité professionnelle	56 200	244 808	5 599 044
Proportion sans activité professionnelle	17,155%		20,362%

Dans le tableau ci-dessus, les retraitées sont comptabilisées. Dans le cas de l'étude réalisée en suites de couches, elles ne doivent pas être inclues (cf. tableau ci-dessous).

	Maine-et-Loire	En %	**France**	En %
Total (sans retraitées)	230 563		19 947 798	
Agricultrices exploitantes	2 530	1,097%	136 866	0,686%
commerçantes, chefs d'entreprise	5 417	2,349%	503 243	2,523%
Cadres, professions intellectuelles supérieures	15 097	6,548%	1 802 371	9,035%
Professions intermédiaires	43 702	18,954%	3 845 486	19,278%
Employées	81 096	35,173%	6 713 548	33,656%
Ouvrières	26 520	11,502%	1 347 239	6,754%
Autres sans activité professionnelle	56 200	24,375%	5 599 044	28,068%

BIBLIOGRAPHIE

[1] PREYNAT A. - *Interactions acide folique - vitamine B12 - méthionine : effets sur le métabolisme hépatique et la productivité des vaches laitières.* - Doctorat : sciences animales : Université de Laval : 2009.

[2] ALLAIN P. - *Pharmacologie : Les médicaments.* - 3ème édition. - Bouchemaine CDM éditions, 2000. - Pages : 454-457.

[3] GUENARD H. - *Physiologie humaine.* - 3ème édition. - Rueil Malmaison : Groupe Liaison s.a, 2001. - Page : 436.

[4] Société française de pédiatrie - *Acide folique et grossesse.* - Arch Pediatrie. - 2ème édition. - Paris : Elsevier, 1995. - Pages : 173-180.

[5] JADOT G. - *Antioxydants et vieillissement.* - 1ère édition. - Paris : Editions John Libbey Eurotext, 1994. - Page : 90.

[6] GUEANT J.L. (18 janvier 2013) - *Coenzymes et vitamines.* - [En ligne]. - Adresse URL : http://membres.multimania.fr/babarnabprod/Jean-LOUP/Coenzymes_et_Vitamines.pdf

[7] SEBAHOUN G. - *Hématologie clinique et biologique.* - 2ème édition. - Rueil Malmaison : Arnette Groupe liaisons sa, 2005. - Page : 38.

[8] Laboratoires Merck Génériques, Société Française de Biologie Clinique et la section G de l'Ordre des pharmaciens. (23 décembre 2012) - *Le guide des examens biologiques.* - Le quotidien du Pharmacien : 2007 [En ligne]. - Adresse URL : http://www.sfbc.asso.fr/sites/default/files/Guide%20exam%20bio%20(5)%2018-01-08.pdf

[9] GREGORY J.F, SCOTT C.S. - *Advances in food and nutrition research, Mathematical modeling in experimental nutrition : vitamins, proteins, methods.* - 1ère édition. - San Diego : Academic Press, 1996. - Page : 86.

[10] DILIGENT C., FORGES T. *et al.* - *Les folates : quel impact sur la fertilité ?* - Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36. - 1ère édition. - Paris : Elsevier Masson, 2008. - Pages : 930-936.

[11] BEH. - *La surveillance nutrionnelle en France : Mise en place d'un système national de surveillance nutritionnelle en France.* - Bilan des activités, 2000-2002. N° 18-19/2003. - Page : 75.

[12] PAGE C.P, CURTIS M.J. *et al.* - *Pharmacologie intégrée.* - 1ère édition. - Paris, Bruxelles : De Boeck University, 1999. - Page : 491.

[13] MEHTA A.B, HOFFBRAND A.V. - *Hématologie.* - 1ère édition. - Paris : De Boeck, 2003. - Page : 62.

[14] HENNEN G. - *Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne.* - 1ère édition. - Paris : De Boeck Larcier s.a, 1996. - Pages : 160-161.

[15] CHOQUET S., SERFATY J-M. *et al.* - *MedExpress Hématologie.* - 1ère édition. - Paris : Editions Estem, 1999. - Page : 6.

[16] BOURRE J-M. - *Diététique du cerveau : la nouvelle donne.* - 1ère édition. - Paris : Editions Odile Jacob : 2003. - Pages : 190-192.

[17] FERLAND G. - *Alimentation et vieillissement.* - 1ère édition. - Canada : Presses de l'université de Montréal, 2003. - Pages : 87-88.

[18] MILCENT R. - *Chimie organique hétérocyclique : structure fondamentale, chimie et biochimie des principaux composés naturels.* - 1ère édition. - Paris : EDP Sciences, 2003. - Page : 685.

[19] BAUDRY C., BREZELLEC H. – *Microbiologie.* - *Immunologie : exercices d'application.* - 2ème édition. - Rueil Malmaison : Wolters Kluwer France, 2006. - Page : 58.

[20] ANSM (23 janvier 2013). - *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques*, [En ligne]. - Adresse URL : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result

[21] VIDAL HOPTIMAL. (29 décembre 2012). - *SPECIAFOLDINE 0,4 mg cp*, [En ligne]. - Adresse URL : http://hoptimal-p:8012/showProduct.html?productId=20240

[22] VIDAL HOPTIMAL. (29 décembre 2012). - *SPECIAFOLDINE 5 mg cp*, [En ligne]. - Adresse URL : http://hoptimal-p:8012/showProduct.html?productId=15405

[23] VIDAL. (2 janvier 2013). - *SPECIAFOLDINE 5 mg cp*, [En ligne]. - Adresse URL : http://www.vidal.fr/Medicament/speciafoldine-15405.htm

[24] BEGAUD B., EVREUX J.C. *et al.* - *Unexpected or toxic drug reaction assessment. Actualization of the method uses in France.* - Therapie - 1985 - volume 40. - Pages : 111-118.

[25] La Revue Prescrire. - *Prévention du spina bifida*. - 2001, tome 21, n°220. - Pages : 601-611.

[26] Homocysteine lowering trialists' collaboration. - *Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements : meta-analysis of randomised trials.* - BMJ 1998 ; 316. - Pages : 894-898.

[27] BANHIDY F., CZEIZEL A.E. - *Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects.* - Curr Opin Clin Nutr Metab Care. - 2011 ; 14. - Pages : 291-296.

[28] SCHLIENGER J.L. - *Etat des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte.* - Médecine des maladies métaboliques. - Octobre 2011, Volume 5, n°5. - Pages : 523-525.

[29] Revue Francophone des Laboratoires. - *Grossesse, folates, protection du fœtus.* - Janvier 2012, n°438. - Page : 18.

[30] KLEIN D., POILBLANC M. *et al.* - *Prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural par l'acide folique en Maine-et-Loire.* - La revue Sage-femme. - Elsevier Masson, 2009. - Pages : 66-71.

[31] HAS (7 février 2013). - *Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer*, [En ligne]. - Adresse URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_fiche_de_synthese.pdf

[32] KIRKE P.N., DALY L.E. *et al.* - *Maternal folate status and risk of neural tube defects ?* - Lancet 1996 ; 348. - Pages : 67-68.

[33] WALD N.J., STONE R. *et al.* - *Blood folic acid and vitamine B12 in relation to neural tube defects.* - Br J Obste Gynecol 1996 ; 103. - Pages : 319-324.

[34] La revue Prescrire. - *Le spina bifida est-il dû à une carence en acide folique ?* - Juin 2002, Tome 22, N° 229. - Page : 475.

[35] STEEGERS, THEUNISSEN. - *Folate metabolism and neuraltube defects.* - Eur J Obstet Gynecol 1995 ; 172. - Pages : 1436-1441.

[36] VAN DER PUT N.M., BLOM H.J. *et al.* - *Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for neural tube defects.* - Lancet 1995 ; 346. - Pages : 1070-1071.

[37] Wald N.J., LAAW M.R. *et al.* - *Quantifying the effect of folic acid.* - Lancet 2001 ; 358. - Pages : 2069-2073.

[38] BLONDEL B., KHOSHNOOD B. - *Prévention des anomalies de fermeture du tube neural, supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle ou fortification des produits alimentaires.* - Paris : Masson, 2005. - Pages : 735- 737.

[39] MAHOMED K. - *Iron and folate supplementation in pregnancy.* - Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 3 : CD001135.

[40] LUMLEY J., WATSON L. *et al.* - *Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects.* - Cochrane library, update software, Oxford 2001 ; issue 1.

[41] CZEIZEL A.E., DOBO M. - *Postnatal somatic and mental development after periconceptional multivitamin supplementation.* - Arch Dis Child 1994 ; 70. - Pages : 229-233.

[42] CIANGURA C. (5 mars 2013). - *Grossesse après bypass : quels problèmes ?* - Cahiers de nutrition et de diététique : 46. - Elsevier Masson : 2011. - Pages : 194-198. - [En ligne]. - Adresse URL : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996011000927

[43] Department of Medical Genetics. - MARGOT I., VAN ALLEN and al. (11 avril 2013). - *Santé avant la grossesse.* - 2002. - [En ligne]. - Adresse URL : http://www.phac-aspc.gc.ca/fa-af/pdf/backgrounder_full_f.pdf

[44] MRC Vitamin study research group. - *Prevention of neural tube defects : results of the Medical Research Council Vitamin Study.* - Lancet 1991 ; 338. - Pages : 131-137.

[45] ROSA F.W. - *Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy.* - N Engl J Med 1991 ; 324. - Pages : 674-677.

[46] MEADOW S.R. - *Anticonvulsivant drugs and congenital abnormalities.* - Lancet 1968 ; 2(7581). - Page : 1296.

[47] WERLER M.M., LOUIK C. *et al.* - *Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects.* - JAMA 1996 ; 275. - Pages : 1093-1096.

[48] SHAW G.M., ELLEN M. *et al.* - *Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects.* - Epidemiology, 1995 ; 6. - Pages : 219-226.

[49] HOLMES L.B., RYAN L.M. *et al.* - *The teratogenicity of anticonvulsant drugs.* - N Engl J Med 2001; 344. - Pages : 1132-1138.

[50] JICK S.S., TERRIS B.Z. *et al.* - *Anticonvulsants and congenital malformations.* - Pharmacotherapy 1997 ; 17. - Pages : 561-654.

[51] LINDHOUT D., MEINARDI H. *et al.* - *Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts : changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations.* - Neurology 1992; 42(4 Suppl 5). - Pages : 94-110.

[52] BERKANE N., UZAN S. - *Supplémentation de la femme enceinte*. - Première table ronde, Actualités en périnatalogie. - J Gynecol Obstet Biol 2004 ; 33 (supplément du n°1) : 1S33 – 1S36.

[53] YERBY M. - *Clinical care of pregnant women with epilepsy : neural tube defects and folic acid supplementation*. - Epilepsia 2003 ; 44. - Pages : 33-40.

[54] KANEKO S., BATTINO D. *et al.* - *Congenital malformations due to antiepileptic drugs.* - Epilepsy Res 1999 ; 33. - Pages : 145-158.

[55] KOZER E., NULMAN I. *et al.* - *Malformation rates in children of women with untreated epilepsy : a meta-analysis.* - Drug Saf 2004 ; 27(3). - Pages : 197-202.

[56] DANSKY L., ENDERMANN E. *et al.* - *Maternal antiepileptic drug levels, folates, and outcome of pregnancy: a prospective study.* - Neurology 1984 ; 34(3) Suppl 1. - Page : 264.

[57] ASSARI F., ELEFANT E. *et al.* - Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. - *Antiépileptiques et grossesse.* - Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. - Tome XXXI. - 2007. - Pages : 73-77.

[58] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. (26 mars 2013). - *Antiépileptiques et grossesse,* [En ligne]. - Adresse URL : http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=652

[59] DARLING M., SCOTT J.M. *et al.* - *Accelerated folate breakdown in pregnancy.* - Lancet 1993 ; 341. - Pages : 148-149.

[60] National research council. - *Food and Nutrition Board. Recommanded dietary allowances.* - 10ème édition. - Washington DC : National Acdemy Press, 1989.

[61] CNRS-CNERNA. - *Apports nutritionnels conseillés pour la population française.* - 2ème édition. - Paris : Bichon S., Duphin H. and al. Éditions : Lavoisier, 1992.

[62] LACROIX I. (8 février 2013). - *Edition spéciale « Médicaments et grossesse »*. - BIP 31.fr, Bulletin d'information de Pharmacologie. - 2011,18, supplément 2. - Page : 37. - [En ligne]. - Adresse URL : http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bip2011_18_suppl2_23-39.pdf

[63] DAMASE-MICHEL C., HURAULT-DELARUE C. *et al.* - *Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008.* - Gynécologie Obstétrique & Fertilité n° 39. - 2011. - Pages : 554-558.

[64] WILSON R.D. (27 février 2013). - *Directives cliniques de la SOGC : L'apport en acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales.* - JOGC, n°138, novembre 2003. - [En ligne]. - Adresse URL : http://www.sogc.org/guidelines/public/138F-CPG-Novembre2003.pdf

[65] LUTHY D.A., SHURTLEFF D.B. *et al.* - *Meningomyelocele : management in utero and post natum.* - Ciba Found Symp 1994 ; 181. - Pages : 270-286.

[66] HUNT G. M. - *The median survival time in open spina bifida*. - Dev Med Child Neurol 1997 ; 39. - Page : 568.

[67] SHANE B. - *Folate fortification : enough already ?* - Am J Clin Nutr 2003 ; 77. Pages : 8-9.

[68] DA COSTA M.P., ROTHENBERG S.P. *et al.* - *Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural tube defect*. - N Engl J Med 2004 ; 350. - Pages : 134-42.

[69] BOITTE F., BRAZIER M. *et al.* - *Etude des concentrations sériques en vitamines B9 et B12 dans une population de femmes ayant porté un fœtus atteint de malformation du tube neural.* - Immuno-analyse & Biologie spécialisée 20 (2005). - Pages : 28-31

[70] PRITCHARD T.C., ALLOWAY K.D. - *Neurosciences médicales : les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques.* - 1ère édition. - Paris : De Boeck Université s.a, 2002. - Page : 88.

[71] BOISSON-GAUDIN C., POLOCE F. - *Marqueurs sériques maternels d'anomalies fœtales (trisomie 21, anomalies chromosomiques, spina bifida,…).* - Revue Francophone des Laboratoires. - Avril 2010. - N° 421. - Pages : 59- 68.

[72] MOORE K.L, DALLEY A.F. - *Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques.* - 4ème édition. - Paris : De Boeck, 2001. - Page : 449.

[73] BOTTO L.D., MOORE C.A. *et al.* - « *Neural-tube defects.*» - N Engl J Med 1999 ; 341. - Pages : 1509-1519.

[74] DREUX S., PIEDIMONTE A. *et al.* - *Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : conduite à tenir devant une AFP élevée.* - Med Fœtale Echographie Gynécol 2007 ; 70 - Pages : 10-15.

[75] LARSEN W. - *Embryologie humaine.* - 2ème édition. - Paris : De Boeck, 2003. - Pages : 98-99.

[76] HOMANN T., ZURMOHLE U.M. *et al.* - *Psychosocial adjustment of children with spina bifida.* - J Child Neurol 1998 ; 13. - Pages : 64-70.

[77] AUBERT E.J., RAUEN K.K. - *A brighter future for adults who have myelomeningocele, one form of spina bifida.* - Orthop Nurs 1992 ; 11. - Pages : 16-26.

[78] HIBBARD B.M. - *The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abruption and abortion.* - J Obstet Gynaecol Br Commonw 1964 ; 71. - Pages : 529-542.

[79] SHEPPARD S., SMITHELLS R.W. *et al.* - *Vitamin deficiencies and neuraltube defects.* - Arch Dis Child 1976 ; 51. - Pages : 944-950.

[80] BAHUAU M., FRANCANNET C. *et al.* - *Folates en période péri-conceptionnelle et prévention du risque de fente orofaciale : rôle des apports alimentaires en France.* - Revue épidémiologique Santé Publique. - Paris : Masson, 2005. - Pages : 351-360.

[81] VAN ROOIJ I., VERMEIJ-KEERS C. *et al.* - *Does the intercation between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphims affect the risk of cleft lip with or without cleft palate ?* - Am J Epidemiol 2003 ; 157. - Pages : 583-91.

[82] AMES B.N., MAYR C.A. *et al.* - *Folate levels and the effects of folate deficiency in the reproductive organs of male rats.* - FASEB J, 1999 ; 13 : A229.

[83] MOOJI P.N., THOMAS C.M. *et al.* - *Disturbed reproductive performance in extreme folic acid deficient golden hamsters.* - Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992 ; 43. - Pages : 71-75.

[84] SUREN P., ROTH C. *et al.* - *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children*. - JAMA, 2013 ; 309. - Pages : 570-577.

[85] ARVEILLER D., BLACHER J. *et al.* - *Prévention nutritionnelle par les vitamines B : vers un programme-pilote d'enrichissement des farines en France.* - Cahier Nutr. Diét. - 39, 2, 2004. - Pages : 121-126.

[86] DIAZ H.S., WERLER M.M. *et al.* - *Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects.* - N Engl JMed 2000 ; 343(22). - Pages : 1608-1614.

[87] DIAZ H., WERLER M.M. *et al.* - *Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy.* - Am J Epidemiol 2001 ; 153(10). - Pages : 961-968.

[88] CANTALOUBE L. et LACROIX I. - Centre de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse. - *Médicaments et grossesse, attention aux compléments alimentaires chez la femme enceinte.* - BIP 31.fr 2012, 19. - Page : 39.

[89] HONEIN M.A.A., MATHEWS T.J. *et al.* - *Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects.* - JAMA 2001 ; 285. - Pages : 2981-2986.

[90] EDMONDS L.D., MAI C.T. *et al.* - *Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States.* - Teratology 2002 ; 357. - Pages : 135-142.

[91] TAIROU F., WILLIAMSL. J. *et al.* - *Reduction in neural tube defects after folic and fortification.* - N Engl J Med 2007 ; 357. - Pages : 135-142.

[92] CAUDILL S.P., GUNTER E.W. *et al.* - *Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000.* - Am J Clin Nutr 2005 ; 82. - Pages : 442,450.

[93] CHIU V., LAWRENCE J.M. *et al.* - *Food fortification with folic acid and rate of multiple births 1994-2000.* - Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004 ; 70. - Pages : 948-952.

[94] BOOTO L.D., CANFIELD M.A. *et al.* - *Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States : findings from a multi-state population based study.* - Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005 ; 73. - Pages : 679-689.

[95] VIDAILHET M. - *Intérêts et risques d'un enrichissement systématique des farines en acide folique.* - Institut Danone, XVIème rencontre Scientifique de nutrition. - Novembre 2007, Nancy. - Pages : 15-18.

[96] BOCQUET A., BRESSON J.L. *et al.* - *Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée.* - Archives de Pédiatrie, 2008 ; 15. - Pages : 1223-1231.

[97] BARON J.A., COLE B.F. *et al.* - *Folic acid for the prevention of colorectal adenomas : a randomized clinical trial.* - JAMA 2007 ; 297. - Pages : 2351-2359.

[98] DUCIMETIERE P. - *Enrichissement de la farine en vitamine B en France. Proposition d'un programme pilote.* - Rapport AFSSA-INVS 2003.

[99] DENG L., WU Q. *et al.* - *Low dietary folate initiates intestinal tumors in mice, with altered expression of G2-M checkpoint regulators polo-like kinase 1 and cell division cycle 25c.* - Cancer Res 2006 ; 66. - Pages : 349-356.

[100] KIM Y.I. - *A magic bullet or a double edged-sword for colorectal cancer prevention.* - Gut 2006 ; 55. - Pages : 1387-1389.

[101] DURGA J., SCHOUTEN E.G. *et al.* - *Effect of a 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial : a randomised, double bind controlled trial.* - Lancet 2007 ; 369. - Pages : 208-216.

[102] BIENIAS J.L., EVANS D.A. *et al.* - *Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling order persons.* - Arch Neurol 2005 ; 62. - Pages : 641-645.

[103] BERESFORD S.A., RAJAN S. *et al.* - *Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients : prevalence and influence of synthetic cobalamin intake.* - J Am Geriatr Sc, 2002, 50. - Pages : 624-630.

[104] ROSENBERG I.H., WILSON P.W. *et al.* - *Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham alderly population.* - Am J Clin Nutr, 1994, 60. - Pages : 2-11.

[105] CALAMASSITRANG., VOLATIER J.L. *et al.* – *Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires.* - Tec & Doc, Lavoisier 2000.

[106] SELVIN S., SHAW G.M. *et al.* - *Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects.* - Am J Public Health 1998 ; 88. - Pages : 1674-1680.

[107] MANN J.I., VENN B.J. *et al.* - *Dietary counseling to increase natural folate intake : a randomized, placebo-controlled trial in free-living subjects to assess effects on serum folate and plasma total homocysteine.* - Am J Clin Nutr, 2002, 76. - Pages : 758-765.

[108] CHU d'Angers. (8 juillet 2013). - Naître au CHU d'Angers, [En ligne]. - Adresse URL : http://www.maternite-chu-angers.fr/la-maternite/maternite-de-reference/

[109] Orphanet. (21 août 2013). - Amyotrophie spinale proximale type 3, [En ligne]. - Adresse URL : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=83419&lng=FR

[110] Institut national de la statistique et des études économiques. (11 août 2013). - *Population selon la catégorie socioprofessionnelle et le sexe au 1er janvier 2010*, [En ligne]. - Adresse URL : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=3&ref_id=poptc02108

[111] DE VIGAN C., GOUJARD J. *et al.* - *Prévention de l'anencéphalie et du spina bifida par l'acide folique : situation en région parisienne.* - Journal de pédiatrie et de puériculture 1996 : n°5. - Pages 314-317.

[112] CHAPUIS C., ZERAH M. - *Qualité de la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) par l'acide folique (vit. B9). Enquête dans deux maternités parisiennes (La Pitié-Salpêtrière et Port-Royal) chez 200 femmes venant d'accoucher.* - Paris : Elsevier Masson, 2006. - Neurochirurgie, 52, n°5. - Page : 489.