

# Acide Folique : supplémentation

## Synthèse

Il n'existe pas de consensus clair concernant la posologie d'acide folique pour le traitement et la prévention d'un déficit en folate. Compte tenu des médicaments remboursés par l'assurance-maladie de base, le traitement d'un déficit en folate consiste généralement en une administration orale d'acide folique à 5 mg/jour pendant 1 à 4 mois. En prophylaxie lors de déficit d'apport en folate ou de malabsorption, ainsi que pour les patients présentant une cause chronique de déficit, une dose de 5mg/semaine à 5 mg/jour semble efficace tout en limitant le risque de surdosage. En obstétrique, la dose usuelle d'acide folique pour la prévention de la malformation du tube neural est de 0.4 mg/jour.

## Introduction

### Physiologie

La vitamine B9 est une vitamine hydrosoluble présente dans la nature sous forme de folate, l'acide folique étant la forme synthétique présente dans les médicaments. Le folate est présent dans de nombreux produits animaux et végétaux, en particulier le foie, les fruits et les légumes verts <sup>(1)</sup>. Une alimentation équilibrée couvre généralement les besoins. L'apport journalier recommandé chez un adulte est de 300 mcg/jour (femmes enceintes et qui allaitent respectivement 550 mcg/jour et 450 mcg/jour) <sup>(2)</sup>. Les réserves sont estimées entre 0.5 et 20 mg ; en cas d'arrêt d'apport, un déficit peut donc se développer rapidement <sup>(3,4)</sup>.

### Causes et manifestations cliniques d'un déficit en folate

Un déficit en folate peut avoir plusieurs causes dont un déficit d'apport (alimentation pauvre en folate, alcoolisme), des besoins augmentés (grossesse, allaitement), une malabsorption (résection ou maladie inflammatoire de l'intestin) ou être en lien avec la prise de certains médicaments (ex : méthotrexate, triméthoprime, anticonvulsivants).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes d'un déficit en folate sont l'**anémie macrocytaire** et la **malformation du tube neural des fœtus** chez les femmes enceintes. Comme la vitamine B12 et le folate jouent tous deux un rôle crucial dans la synthèse d'ADN et ARN, un déficit de l'une ou l'autre de ces vitamines peut perturber la synthèse d'ADN. Les cellules hématopoïétiques étant les cellules qui se divisent le plus rapidement dans le corps, elles sont les premières à souffrir d'un déficit de vitamine B12 ou de folate <sup>(3)</sup>. Le mécanisme protecteur de l'acide folique sur les malformations du tube neural n'est pas clair <sup>(5)</sup>.

### Définition d'un déficit en folate

La mesure du folate dans le sang est le test effectué en routine <sup>(6)</sup>. Il reflète le bilan récent et l'apport de folate. Il n'y a pas de consensus clair sur le niveau de folate qui incarne un déficit <sup>(7)</sup>. **Les valeurs de référence dépendent des laboratoires** ; généralement : **> 9.1 nmol/L = normal, 4.5 à 9.1 nmol/L = limite, < 4.5 nmol/L = bas**, compatible avec un déficit en folate <sup>(8)</sup>. En cas d'anémie macrocytaire, il convient d'associer le dosage du folate et celui de la vitamine B12 <sup>(1)</sup>.

Une étude parue en 2020 a montré que 20% des femmes suisses en âge de procréer présentaient un déficit en folate <sup>(9)</sup>. La prévalence du déficit en folate dans la population saine avec un régime normal a progressivement diminué dans les pays qui pratiquent une politique d'enrichissement systématique des farines alimentaires en acide folique, principalement la farine industrielle de blé, de maïs et de riz, comme c'est le cas dans de nombreux pays en voie de développement ainsi qu'en Angleterre, aux USA et au Canada <sup>(10)</sup>.

### Principes généraux de l'administration d'acide folique

Il y a très peu d'études sur la relation dose-réponse concernant l'acide folique en prévention et traitement d'un déficit en folate à notre connaissance. Une méta-analyse (25 RCT, 2596 patients, durée de traitement : 21-168j) conclut que des doses supérieures ou égales à 0.8mg/j d'acide folique sont nécessaires pour atteindre la réduction maximale d'homocystéine plasmatique (l'homocystéine est un acide aminé soufré dont la concentration sanguine est majoritairement déterminée par l'apport alimentaire en folate); les doses de 0.2 et 0.4mg sont associées à 60% et 90% respectivement de cet effet maximal <sup>(11)</sup>. Toutefois, plus récemment une RCT (203 patients) a montré qu'une dose de 0.2mg/j sur 6 mois avait des effets optimaux <sup>(12)</sup>.

### Traitement

Un déficit en folate est traité par de l'acide folique oral **1 à 5 mg/jour** ; pour les patients avec une **cause réversible** de déficit, la thérapie est généralement administrée pour une durée comprise entre **1 et 4 mois** ou jusqu'à l'atteinte d'un signe de **correction hématologique** <sup>(13,14)</sup>. Les recommandations anglaises préconisent une dose de **5mg/jour pendant 4 mois lors d'anémie mégaloblastique** <sup>(7)</sup>. Pour les patients présentant une **cause chronique** de déficit en folate, la thérapie peut être administrée **indéfiniment**, la dose d'entretien étant adaptée individuellement <sup>(13,14)</sup>.

### Prévention

Une prévention peut être envisagée dans les conditions de déficit d'apport, de malabsorption ou de traitement chronique par méthotrexate. Une dose de **1mg/jour** serait suffisante même en cas de malabsorption car elle excède considérablement la dose journalière recommandée <sup>(13,15)</sup>. Les recommandations anglaises préconisent une **dose prophylactique de 5mg/jour à 5mg/semaine** lors d'état hémolytique chronique et de dialyse <sup>(7)</sup>. En obstétrique, la dose usuelle d'acide folique pour la prévention de la malformation du tube neural est de 0.4mg/j <sup>(9,16)</sup>.

### Effets indésirables / surdosage

Malgré le fait qu'il s'agisse d'une vitamine hydrosoluble, donc facilement excrétée en cas de surdosage, des associations ont été rapportées entre des hautes doses d'acide folique et un risque de cancer et l'incidence de retard de développement chez le nouveau-né <sup>(17,18)</sup> ; par conséquent il semble prudent d'éviter des doses plus élevées que celles recommandées <sup>(13)</sup>.

### Spécialités d'acide folique disponibles

En Suisse, il existe uniquement des médicaments à usage oral à base d'acide folique (cf. tableau 1). L'acide folinique est une forme réduite naturelle du folate qui est principalement utilisé en oncologie pour prévenir la toxicité du méthotrexate. Elle est disponible en Suisse sous forme orale et parentérale. Bien que hors indication en Suisse, les spécialités injectables d'acide folinique détiennent l'indication de prévention et de traitement des carences en folates dans d'autres pays, comme la France, à la posologie de 5 mg par jour ou 50 mg tous les 10 jours <sup>(19)</sup>.

Tableau 1 : Produits monocomposés contenant de l'acide folique disponibles en Suisse

Nom	Dose Ac. folique	Indication officielle	Posologie officielle	PP (CHF)	Remise	Remb
<i>Médicaments</i>						
Acidum Folicum Streuli® cpr.	5 mg	Anémie mégaloblastique	Thérapeutique : 5mg/j jusqu'à la normalisation de l'hémogramme (jusqu'à 15mg/j dans les cas résistants) Entretien : adaptation individuelle	14.20/100pcs	O	Oui
Metofol® cpr				14.20/100pcs	O	Oui
Drossafol cpr				14.20/100pcs	O	Oui
Acidum Folicum Hänseler® cpr				9.50/20pcs	O	Non
Folvite® cpr	1 mg		Thérapeutique : 1 à 5mg par jour (augmenter dans les cas résistants) Entretien : adaptation individuelle	*	O	Non
Andreafo® cpr	0.4 mg	Prévention primaire des malformations du tube neural	0.4mg/j	10.95/30pcs	SO	Non
Fertifol® cpr	0.4 mg	Besoin accru d'acide folique pendant la grossesse et l'allaitement	0.4mg/j	7.25/28pcs	SO	Oui
<i>Compléments alimentaires</i>						
Acide folique Streuli® cpr.	0.4 mg			*	SO	Non

**En gras** : médicament en liste hospitalière ; **PP** : prix public ; **O** : sur ordonnance ; **SO** : sans ordonnance ; **remb** : remboursé par l'assurance de base ; \*produit sans prix public, l'officine détermine son prix

## Références

1. Guillaud J-C, Aimone-Gastin I. [Vitamin B9]. Rev Prat. oct 2013;63(8):1079, 1081-4.
2. Valeurs de référence DACH [Internet]. Disponible sur: <http://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-referance-dach/>
3. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate
4. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleve Clin J Med. mars 2020;87(3):153-64.
5. Sudiwala S, Palmer A, Massa V, Burns AJ, Dunlevy LPE, de Castro SCP, et al. Cellular mechanisms underlying Pax3-related neural tube defects and their prevention by folic acid. Dis Model Mech. 22 nov 2019;12(11):dmm042234.
6. Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. J Clin Pathol. nov 2018;71(11):949-56.
7. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. août 2014;166(4):496-513.
8. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency - UpToDate
9. Herter-Aeberli I, Wehrli N, Bärlocher K, Andersson M, Sych J. Inadequate Status and Low Awareness of Folate in Switzerland-A Call to Strengthen Public Health Measures to Ensure Sufficient Intakes. Nutrients. 3 déc 2020;12(12):E3729.
10. Food Fortification Initiative [Internet]. Food Fortification Initiative. Disponible sur: <https://www.ffinetwork.org>
11. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. Am J Clin Nutr. oct 2005;82(4):806-12.
12. Tighe P, Ward M, McNulty H, Finnegan D, Dunne A, Strain J, et al. A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. Am J Clin Nutr. janv 2011;93(1):11-8.
13. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate
14. [swissmedicinfo.ch](http://swissmedicinfo.ch).
15. Kremer JM. Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate. sept 2021;
16. Folic acid supplementation in pregnancy - UpToDate
17. Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M, Fernández-Somoano A, Tardón A, Ibarluzea J, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. Am J Clin Nutr. sept 2017;106(3):878-87.
18. Kim Y-I. Folate and cancer: a tale of Dr. Jekyll and Mr. Hyde? Am J Clin Nutr. 1 févr 2018;107(2):139-42.
19. Accueil - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>