

Folia Pharmacotherapeutica août 2019

Question de lecteur: jusque quand l'acide folique doit-il être utilisé pendant la grossesse?

Dans le Répertoire Commenté des Médicaments, sous la rubrique "Posologie", il est affirmé ce qui suit: "Pour la prévention primaire, toutes les femmes doivent augmenter leur consommation d'acide folique de 0,4 mg par jour à partir de 8 semaines avant la conception jusqu'au deuxième mois de grossesse inclus."

Un lecteur fait remarquer que certaines directives recommandent la prise d'acide folique jusqu'à trois mois inclus (12 semaines) de grossesse (p.ex. *Kind en Gezin*, Domus Medica, NICE, OMS) (1,2,3,5). Qu'en est-il?

Pour répondre à cette question, trois éléments sont importants à prendre en considération:

1. Chez l'embryon, le tube neural se développe pendant les 8 premières semaines de la grossesse. Ce tube donne naissance au cerveau et à la moelle épinière. C'est durant cette période que des anomalies du tube neural, comme le spina bifida ou l'anencéphalie, peuvent survenir (1).
2. Un taux suffisamment élevé d'acide folique dans le sang protège contre ces anomalies du tube neural (2).

Une *Cochrane Review* confirme ce que recommandent les directives (inter)nationales et, plus récemment également le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) en avril 2019 : l'acide folique aide à prévenir les anomalies du tube neural s'il est pris quotidiennement à une dose de 0,4 mg (400 µg) dès le début de la grossesse, et de préférence déjà avant le début de celle-ci.



Les résultats d'une *Cochrane Review* (2015) montrent un effet protecteur lors d'un apport quotidien d'acide folique (seul ou en combinaison avec d'autres vitamines ou minéraux) en comparaison à aucun supplément, un placebo ou des vitamines et minéraux sans acide folique (rapport de risque (RR) 0,31; IC à 95% 0,17 à 0,58). L'acide folique a également un effet protecteur significatif sur les récurrences d'anomalies du tube neural (RR 0,34; IC à 95% 0,18 à 0,64). Des analyses de sous-groupes suggèrent que l'effet positif de l'acide folique (sur l'incidence des anomalies du tube neural et des récurrences) n'est pas influencé

- a) ni par la dose quotidienne étudiée, allant de 360 µg à 4.000 µg,
- b) ni par l'administration concomitante (ou non) d'autres vitamines ou minéraux.

Une alimentation équilibrée ne suffit pas à elle seule pour atteindre cette quantité, car l'alimentation quotidienne habituelle n'est pas enrichie en folates. D'après le CSS, cela se confirme par le fait que la teneur en folates est faible dans la population belge moyenne (4).

Il est conseillé aux femmes qui ont déjà eu un enfant atteint d'une anomalie du tube neural lors d'une grossesse précédente, de prendre 4 mg d'acide folique par jour. Ceci s'applique également aux femmes sous antiépileptiques ou sulfasalazine, atteintes de diabète ou de drépanocytose [voir *Répertoire* 14.2.2.6] (3,4). Bien qu'il semble, d'après la *Cochrane Review* entre autres, qu'une dose de 400 µg/j suffise, une "dose de sécurité" de 4 mg/j est toujours recommandée, par simple précaution (4).

3. L'administration prolongée d'acide folique avant ou pendant toute la grossesse, quelle que soit la dose, ne provoque aucun effet indésirable chez le fœtus. Comme effets indésirables chez la mère, il existe parfois des troubles gastro-intestinaux pendant la durée de la prise.

Conclusion

L'apport supplémentaire d'acide folique est nécessaire pendant le développement embryonnaire du

système nerveux: au minimum durant les 8 premières semaines de la grossesse. Toutefois, étant donné que le début de la grossesse est généralement imprévisible (sauf dans le cas de techniques de fécondation assistée), il est recommandé de commencer à prendre de l'acide folique déjà avant la conception, au moins 8 semaines avant une grossesse planifiée ou dès qu'une grossesse est envisagée. Compte tenu des effets indésirables mineurs, il n'y a aucun problème à continuer à prendre de l'acide folique jusqu'au 3^{ème} mois inclus (ou même plus longtemps).

Le message clé:

- Une femme enceinte sans risque accru doit prendre 0,4 mg d'acide folique par jour, à partir d'au moins 8 semaines avant la conception (ou dès le désir de grossesse) et ce jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre.
- Pour la prévention secondaire, c.-à-d. chez les femmes qui ont déjà mis au monde un enfant atteint d'une anomalie du tube neural, ainsi que chez les femmes présentant une carence avérée en acide folique et chez les couples dont l'un des parents présente lui-même une malformation du tube neural, une dose plus élevée (4 mg par jour) est administrée dans la période périconceptionnelle pour des raisons de sécurité. La dose élevée (4 mg) peut également être utilisée en période périconceptionnelle chez les femmes diabétiques et drépanocytaires. Il n'y a aucune valeur ajoutée à prendre une dose plus élevée d'acide folique en l'absence de risque accru.
- Chez d'autres femmes à risque élevé d'anomalies du tube neural (comme celles prenant des antiépileptiques), ainsi que chez celles prenant de la sulfasalazine [voir 3.7.2. Sulfasalazine], l'utilisation de doses plus élevées (4 mg) d'acide folique n'est plus recommandée selon nos sources standard.

La recommandation de prendre de l'acide folique jusqu'à la fin du 2^{ème} ou 3^{ème} mois de grossesse est donc plutôt arbitraire. En réponse à cette question de lecteur, nous modifions le texte du Répertoire.

Sources spécifiques

(1) Stiles J. et al. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev* (2010) 20:327–348 DOI:10.1007/s11065-010-9148-4

(2) De-Regil LM et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue12. Art.No.:CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.

(3) British National Formulary (BNF). Folic acid. DOI:10.18578/BNF.402166529 (vérifié le 20 février 2019).

(4) Hoge Gezondheidsraad. HGR nr. 9515: Aanbeveling over foliumzuur voor vrouwen die zwanger willen worden of pas zwanger zijn. April 2019. <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9515foliumzuur>

(5) WHO – World Health Organization. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. Geneva: WHO 2015, p.1-44.

http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/optimalserum_rbc_womenrep_tubedefects/en/

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.