



**HAL**  
open science

# Le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en acide folique en période périsconceptionnelle dans le cadre de l'over the counter

Marine Edmond

► **To cite this version:**

Marine Edmond. Le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en acide folique en période périsconceptionnelle dans le cadre de l'over the counter. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01931865

**HAL Id: hal-01931865**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931865v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2017**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 juin 2017, sur un sujet dédié à :

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en  
acide folique en période périconceptionnelle dans le cadre de  
l'*over the counter***

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par EMOND Marine

née le 31 mai 1991 à NANCY (54)

**Membres du Jury**

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER

Professeur des universités

Juges : Mme Quiterie LELOUP  
Mme Anne-Claire DUPONT  
Mr Alexandre HARLE

Pharmacien d'officine  
Pharmacien d'officine  
Maitre de Conférences des universités  
Praticien Hospitalier

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2016-2017**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsables des échanges internationaux**

**Responsable ERASMUS**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIUO	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

⊠ En attente de nomination

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



«LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».



# Remerciements

**A ma présidente et directrice de thèse,**

**Madame Brigitte Leininger-Muller,**

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre enseignement.

**A mes juges,**

**Madame Quiterie Leloup,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre bienveillance, votre gentillesse, et l'ensemble de vos enseignements depuis le début de mon cursus. Je ne pouvais rêver mieux comme mentor pour commencer dans le monde officinal, merci aussi de m'avoir transmis l'amour pour ce beau métier que nous effectuons avec passion.

**Madame Anne-Claire Dupont,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir prise sous votre aile depuis le début, de m'avoir tant appris et d'avoir fait preuve d'autant de gentillesse durant toutes ces années.

**Monsieur Alexandre Harlé**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour vos enseignements précieux durant le cursus, ainsi que pour votre disponibilité et votre pédagogie.

**A mes parents,**

Pour avoir toujours été là durant mes études, de m'avoir soutenue dans les mauvais moments du cursus, d'avoir fait autant de sacrifices pour que je sois ici aujourd'hui.

**A ma maman,**

Pour ton soutien sans faille, ton dévouement inconditionnel et ton amour, merci pour tout, sans toi je ne serais pas là aujourd'hui. Merci en particulier d'avoir été présente durant cette fin de 5<sup>ème</sup> année difficile, tu es et resteras mon pilier.

**A mon papa,**

Merci de m'avoir toujours tiré vers le haut et de m'avoir donnée envie de te rendre fier.

**A mon frère,**

Merci d'avoir toujours été présent lors mes moments pré-examens où tu as toujours su me détendre.

**A Maxime,**

Merci pour tes conseils, ton soutien et ta gentillesse. J'espère que tous nos projets communs prendront forme et que notre vie ensemble sera toujours aussi exceptionnelle qu'aujourd'hui. Avec tout mon amour.

**A ma grand-mère Marie,**

Merci de m'avoir permise de faire cette première année chez toi et de réaliser mon rêve, et de m'avoir dorlotée durant deux ans et demi. Avec une pensée pour mon grand-père Jean-Pierre que j'espère rendre fier là-haut.

**A mes grands-parents Roland et Jocelyne,**

Merci de m'avoir soutenue durant mes études, de m'avoir aiguillée quand j'étais perdue ; merci à ma grand-mère de partager cet amour du médical avec moi et merci à mon grand-père de m'entraîner chaque jour à l'observance.

**A mes cousins et cousines,**

A Amélie pour avoir partagé deux ans de ma vie et pas les deux les plus faciles de mon cursus, à Doriane, à Alexia, à Margaux, à Elodie, à Rémi, à Florian, à Loïc, à Antoine pour ces moments privilégiés à vos côtés et à votre soutien. Désolée d'avoir raté autant de repas de famille pour cause d'examens.

**A mes oncles et tantes,**

Et en particulier à mon oncle Daniel, avec qui je partage cette passion du milieu pharmaceutique.

**A Julie « mon petit keum »,**

Merci pour le partage de fous rires durant toutes ces années, pour ces vacances exceptionnelles à Biarritz, pour ton soutien et nos grands moments de confidences. Tu resteras l'une de mes plus belles rencontres durant mon cursus. Petit clin d'œil à Bengui, Léo et Stevie.

**A Pauline,**

Merci d'avoir toujours été là durant tout le cursus, je ne pouvais rêver meilleure rencontre à l'entrée de ma deuxième année, pour cette tut' rentrée qui restera gravée, pour nos journées de révisions à la BU, pour toutes ces soirées étudiantes et autres événements.

**A Charline,**

Merci d'avoir été là durant cette première année et en particulier vers la fin où je n'aurais pas pu avoir ce concours sans ton soutien ; merci d'être toujours là et d'être une amie vraie et fidèle.

**A Justine,**

Merci d'avoir été mon binôme et ma confidente durant tout le cursus, pour toutes nos expériences ratées et nos soirées comptes rendus mais aussi pour tous nos moments « bibi » où nous avons tant partagé.

**A Nicolas, Marianne, Floriane et Joanna,**

Merci pour cette première année inoubliable où le travail et les fous rires étaient de rigueur ; pour toutes nos expériences partagées et nos soirées monstrueuses durant sept ans. Merci d'être encore là depuis toutes ces années.

**A mes coincoins,**

Pour tous nos fous rires, nos moments confidences, votre soutien et votre amitié : un grand merci.

**A Pierre-Emmanuel, Cyrielle, Xavier, Jérôme,**

Merci pour les soirées entre copains pizzas, les événements étudiants et votre soutien.

**A la Pharmacie Leloup,**

Merci en particulier à Mme Leloup qui m'a transmis son amour de l'officine et qui a toujours cru en moi, merci pour tout ce que vous m'avez apportée et pour votre bonne humeur au quotidien. Merci à toute l'équipe (Anne-claire, Pauline, Isabelle, Stéphanie, Mathilde, Nicolas, Cathy, Cindy, Marie, Christelle) pour m'avoir transmis votre savoir et pour tous ces moments forts agréables passés à vos côtés.

**A la Pharmacie Victor Hugo,**

Merci à Mr Violini de m'avoir donnée ma chance en tant que premier travail étudiant, ce fut un plaisir de travailler avec vous et toute l'équipe durant ces trois mois d'été.

**A la pharmacie Patton,**

Merci de m'apprendre des choses chaque jour, et merci à toute l'équipe pour ces fabuleux moments.

## **Table des matières :**

Données fondamentales : métabolisme et fonctions .....	3
I. Généralités sur la vitamine B9 .....	4
1. Définition et découverte de l'acide folique .....	4
2. Sources de vitamine B9.....	4
3. Apports nutritionnels conseillés .....	5
II. Métabolisme de la vitamine B9 .....	6
1. Absorption de la vitamine B9.....	6
2. Transport sanguin de la vitamine B9.....	6
3. Métabolisme et stockage de la vitamine B9.....	7
4. Catabolisme de la vitamine B9.....	7
5. Métabolisme des folates : résumé .....	8
III. Fonctions et mécanisme d'action de la vitamine B9.....	9
1. Structure de l'acide folique .....	9
2. Cycle des folates .....	9
3. Rôle de l'acide folique dans le transfert des groupements monocarbonés .....	10
4. Propriétés physicochimiques de l'acide folique .....	11
5. Altération de la division cellulaire en cas de carence en folates .....	11
IV. Tests biologiques de mesure de la vitamine B9 .....	12
1. Recueil de l'échantillon sanguin veineux .....	12
2. Méthodes d'exploration .....	13
3. Valeurs biologiques usuelles.....	13
V. Conclusion.....	14
Carence en folates : risques maternels et foetaux.....	15
I. Carences en folates dans la population générale .....	16
1. Etiologies des déficits en folates et populations à risque .....	16
2. Manifestations cliniques possibles chez l'individu carencé .....	16
II. Etiologies d'origine maternelle de carence en folates .....	19
1. Influence de l'alcool sur le statut en folates .....	19
2. Influence des antiépileptiques sur le statut en folates .....	20
3. Influence du tabagisme actif sur le statut en folates.....	24
4. Influence des oestroprogestatifs sur le statut en folates .....	25

5.	Influence du diabète insulino-dépendant de type 1 et statut en folates .....	27
6.	Influence des altérations génétiques de l'absorption, du transport et du métabolisme des folates sur le statut en folates : la mutation C677T MTHFR .....	28
7.	Influence de l'obésité et des troubles du comportement alimentaire sur le statut en folates.....	29
8.	Influence des antifoliques sur le statut en folates .....	31
9.	Influences des maladies du tube digestif sur le statut en folates .....	33
III.	Pathologies fœtales de carence en folates .....	35
1.	Anomalies de fermeture du tube neural.....	35
2.	Faibles réserves en folates chez le nourrisson et autisme.....	37
IV.	Conclusion .....	39
Etat des lieux sur les connaissances concernant l'acide folique et prise en charge de la femme en période périconceptionnelle à l'officine .....		
		40
I.	Circonstances de prescription de l'acide folique .....	41
1.	Populations cibles physiologiques .....	41
2.	Méconnaissance des recommandations concernant l'acide folique .....	41
II.	Enrichissement de la nourriture en acide folique .....	46
1.	Masquage d'un déficit en vitamine B12 .....	46
2.	Risque de développement de cancers.....	46
3.	Enrichissement de l'alimentation en acide folique au niveau national .....	47
4.	Discussion autour de l'enrichissement des farines de blé et de maïs.....	47
III.	Impact sur la fertilité .....	48
1.	Données expérimentales animales actuelles sur la fertilité.....	48
2.	Impact du surpoids et de l'obésité sur la fertilité.....	48
3.	Impact du syndrome des ovaires polykystiques sur la fertilité .....	48
IV.	Prise en charge de la patiente en fonction des situations à risque de carence à l'officine .....	50
1.	Prise en charge de la patiente alcoolodépendante .....	50
2.	Prise en charge de la patiente épileptique.....	53
3.	Prise en charge de la patiente fumeuse .....	54
4.	Prise en charge de la patiente sous oestroprogestatifs.....	57
5.	Prise en charge de la patiente atteinte de diabète de type 1 .....	57
6.	Prise en charge de la patiente porteuse de la mutation C677T MTHFR .....	58

7.	Prise en charge de la patiente en situation d'obésité .....	58
8.	Prise en charge de la patiente anorexique ou boulimique.....	60
9.	Prise en charge de la patiente sous antifoliques .....	61
10.	Prise en charge des patientes atteintes de maladies du tube digestif.....	62
V.	Médicaments pouvant être proposés à la femme enceinte ou en âge de procréer à l'officine .....	64
1.	Formes et dosages de la vitamine B9.....	64
2.	Formules disponibles à l'officine .....	64
VI.	Quelques compléments alimentaires proposés à l'officine.....	69
1.	Précautions et recommandations d'emploi .....	69
2.	Femibion® Grossesse Metafolin® .....	70
3.	Gestarelle®.....	72
4.	Arkovital Acide Folique - vitamine B9®.....	73
5.	Gynéfam® et Gynéfam® XL.....	73
6.	Materninov® .....	74
7.	Oligobs® Grossesse.....	75
8.	Ergy Natal® .....	76
9.	Lero® Natalience.....	77
10.	Azinc® Grossesse.....	78
11.	Prenatal Nutrients Tablets ®.....	79
VII.	Conseils nutritionnels à prodiguer à la femme enceinte ou en âge de procréer.....	81
1.	Besoins en énergie, protéines, vitamines, minéraux et oligoéléments .....	81
2.	Apports nocifs principaux pour le fœtus.....	82
3.	Conservation et cuisson des aliments.....	83
4.	L'activité physique .....	83
VIII.	Réalisation d'une fiche conseil à destination des pharmaciens d'officine.....	84
1.	Pharmacien en consultation périconceptionnelle .....	84
2.	Outils mis à disposition pour l'entretien au comptoir .....	84

## **Table des figures :**

Figure 1 : Schéma bilan du métabolisme des folates (2,7–10).....	8
Figure 2 : Structure de l'acide folique .....	9
Figure 3 : Cycle des folates (4) .....	9
Figure 4 : Mécanisme d'action du méthotrexate (75) .....	31
Figure 5 : Mécanisme d'action du pémétrexed (75) .....	32
Figure 6 : Mécanisme d'action du raltitrexed (75) .....	33
Figure 7 : Statut des répondants au sein de l'officine .....	42
Figure 8 : Connaissance des répondants sur les bornes de prescription de l'acide folique... 42	
Figure 9 : Proposition systématique de l'acide folique aux femmes en période périsconceptionnelle .....	43
Figure 10 : Connaissance des compléments alimentaires par l'équipe officinale .....	43
Figure 11 : Connaissance des situations à risque de carence en folates par l'équipe officinale .....	44
Figure 12 : Connaissance des traitements à risque de carence en folates par l'équipe officinale .....	44
Figure 13 : Connaissance des manifestations cliniques de la carence en folates par l'équipe officinale .....	44
Figure 14 : Connaissance des pathologies consécutives à une carence en folates par l'équipe officinale .....	45
Figure 15 : Adaptation du questionnaire SCOFF pour des femmes enceintes (130).....	60



## **Table des tableaux :**

Tableau I : Aliments et teneur en vitamine B9 (6) .....	5
Tableau II : Notion de risque tératogène pendant la grossesse en fonction du médicament antiépileptique .....	23
Tableau III : Influence sur les concentrations sanguines en acide folique en fonction de la pilule utilisée .....	26
Tableau IV: Composition d'un comprimé de Fémibion® Grossesse Metafolin® (152) .....	71
Tableau V : Composition d'une capsule de Femibion grossesse metafolin ® + DHA (153)..	72
Tableau VI : Composition d'une capsule de Gestarelle® (155) .....	73
Tableau VII : Composition d'une capsule de Gynéfam® (157) .....	74
Tableau VIII : Composition d'une gélule de Materninov® (159).....	75
Tableau IX : Composition d'un comprimé de Oligobs® (160).....	76
Tableau X : Composition d'une gélule d'Ergynatal® (161).....	77
Tableau XI : Composition d'une capsule de Lero® Natalience (162) .....	78
Tableau XII : Composition d'une ou deux gélules d'Azinc® grossesse (163) .....	79
Tableau XIII : Composition de deux comprimés de Prenatal Nutrients Tablets® (164).....	80

## **Liste des abréviations :**

ADN = acide désoxyribonucléique  
AFDIAG = association française des intolérants au gluten  
AFTN = anomalies de fermeture du tube neural  
AJR = apports journaliers recommandés  
AMM = autorisation de mise sur le marché  
ANC = apports nutritionnels conseillés  
AOECS = association of European Coeliac Societies  
ARN = acide ribonucléique  
ATP = adénosine triphosphate  
AUDIT = alcohol use disorders test  
DHA = acide docosahexaénoïque  
DHF = dihydrofolate  
DHFR = dihydrofolate réductase  
dTMP = désoxythymidylate monophosphate  
dUMP = désoxyuridylate monophosphate  
EDTA = acide éthylène diamine tétraacétique  
FABP = folate acid binding protein  
FACE = fast alcohol consumption evaluation  
FAD = flavine adénine dinucleotide  
FIGLU = formiminoglutamate  
FR = récepteur au folate  
FRA = anti-récepteur alpha des folates  
HAS = haute autorité de santé  
HTA = hypertension artérielle  
IMC = indice de masse corporelle  
MAE = médicament antiépileptique  
MDC = maladie de crohn  
MICI = maladies inflammatoires chroniques intestinales  
MTHFR = méthylènetétrahydrofolate réductase  
NFS = numération formule sanguine  
OTC = over the counter  
RCH = rectocolite hémorragique  
RCP = résumé des caractéristiques du produit  
RFC = reduced folate carrier  
SAH = S-adénosyl-homocystéine  
SAM = S-adénosyl-méthionine

SCOFF = sick, control, one stone, fat, food

SOPK = syndrome des ovaires polykystiques

SAF = syndrome d'alcoolisation fœtale

T-ACE = tolerance, annoy, cut down, eye opener

TCA = trouble du comportement alimentaire

TDAH = troubles déficitaires de l'attention/hyperactivité

THF = tétrahydrofolate

TSN = traitements substitutifs nicotiques

VNR = valeurs nutritionnelles de référence

---

# INTRODUCTION

---

Le statut en vitamine B9 a évolué au cours de ces dernières décennies. En effet, son rôle fut longtemps cantonné à son implication dans la synthèse des acides nucléiques et à son utilisation dans le traitement des anémies mégaloblastiques. De nombreux travaux publiés depuis les années 1980 ont démontré depuis le rôle de l'acide folique dans la prévention secondaire puis primaire des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN). Ces malformations graves, invalidantes et parfois létales touchent environ 700 grossesses en France par an. Ceci a été à l'origine d'un regain d'attention concernant cette vitamine et le début de nombreuses études controversées sur ses autres propriétés et indications comme les maladies cardiovasculaires, l'autisme, ou encore certains cancers.

Pour notre part, c'est en 2014 que nous sommes confrontés pour la première fois à une demande spontanée d'acide folique d'une patiente en âge de procréer au comptoir. Nos premières interrogations et celle de l'équipe officinale se soulèvent et c'est le début de longues recherches sur le sujet : Quel dosage devons-nous choisir ? Y'a-t-il des facteurs de risques à prendre en compte ? Des contre-indications ou des interactions médicamenteuses/alimentaires doivent-elles être prises en compte ? Quels conseils associés devons-nous prodiguer ? Est-ce qu'il y a d'autres indications que la prévention du spina bifida ? Comment pouvons-nous savoir que cette femme a besoin d'acide folique ? Quand la patiente doit-elle commencer et arrêter cette supplémentation ?

Nos recherches se sont donc tournées vers le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en acide folique de la femme en période périconceptionnelle (c'est-à-dire en âge de procréer ou enceinte) en vente libre, sans nécessité de prescription médicale qui se traduit par l'expression anglaise *over the counter* (OTC).

Afin de cerner le rôle de l'acide folique dans la grossesse il convient de mieux comprendre son métabolisme et ses fonctions. De là nous pouvons analyser les risques maternels et fœtaux encourus en cas de carence. Nous avons ensuite effectué un état des lieux des connaissances de l'équipe officinale sur ce sujet, pour enfin introduire la prise en charge spécifique du pharmacien en fonction des situations à risque ainsi que les conseils associés.

---

# DONNEES FONDAMENTALES : METABOLISME ET FONCTIONS

---

## I. Généralités sur la vitamine B9

### 1. Définition et découverte de l'acide folique

Une vitamine est une substance organique active, vitale, nécessaire en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse. Nous devons ainsi nous procurer ces vitamines à partir d'aliments ou de suppléments nutritionnels qui en contiennent. Cependant, les vitamines n'ont aucune valeur calorique ou énergétique. (1) De leurs structures chimiques différentes découlent des fonctions distinctes, et elles n'ont en commun que d'être essentielles à de très faibles doses apportées par certains aliments et de ne pas pouvoir être synthétisées par l'organisme, à l'exception de la vitamine D. (2) La vitamine B9 fut découverte dans les feuilles d'épinard en 1941 puis synthétisée pour la première fois en 1946. (3) Elle tire son nom du latin « folium » qui mène à son nom « acide folique ». (4) Lors de la découverte de l'ensemble des vitamines, aucun individu ne connaissait leur structure chimique, de ce fait celles-ci n'ont pas eu immédiatement de noms scientifiques, elles ont alors été désignées par des lettres de l'alphabet selon une nomenclature proposée par Jack Drummond. Ainsi, l'acide folique prend le nom de vitamine Bc, vitamine M ou vitamine B9 faisant d'elle l'un des membres du complexe B. On regroupe les huit vitamines du groupe B sous le nom « complexe B » car on avait pensé initialement qu'il n'était question que d'un seul composé chimique, mais les études réalisées par la suite ont pu établir qu'il s'agissait en réalité d'entités différentes. Nous distinguons donc la vitamine B1 ou thiamine, la vitamine B2 ou riboflavine (lactoflavine), la vitamine B3 (pp) ou nicotinamide, la vitamine B5 ou acide pantothénique, la vitamine B6 ou pyridoxine, la vitamine B8 (h) ou biotine, la vitamine B12 ou cyanocobalamine et enfin la vitamine qui est l'objet de notre travail : la vitamine B9 ou acide folique. Il faut faire attention aux abus de langage et préciser que le terme folates désigne globalement l'acide folique et ses dérivés. (2)

### 2. Sources de vitamine B9

Les folates sont essentiellement présents dans les légumes verts à feuilles comme les brocolis, les salades, les épinards, les choux de Bruxelles et les haricots verts. D'autres aliments en contiennent en grandes quantités comme les foies de diverses origines animales, la levure alimentaire, le jaune d'œuf, l'échalote, les escalopes végétales à base de soja ou encore certains aliments enrichis en cette vitamine (céréales de petit-déjeuner ou biscuits). (5)

Tableau I : Aliments et teneur en vitamine B9 (6)

Type d'aliment	Teneur en vitamine B9 (en µg pour 100 g d'aliment)
Foie d'agneau	400
Haricots beurre	389
Foie de veau	350
Foie de bœuf	259
Graine de tournesol grillée	238
Epinard cru	194
Lentilles	181
Algue de kombu	180
Pois chiches	172
Chou de cavalier cru	166
Foie de porc	163
Asperge fraîche	149
Algue nori crue	146
Scarole	142
Pain de seigle foncé	134.3

La majorité de ces folates (80 %) sont des dérivés réduits méthylés (60 %) et formylés (20 %) de folylpolyglutamates liés aux protéines. Seulement 20 % sont apportés sous formes de dérivés non substitués. Par ailleurs, une faible quantité peut être directement fournie par la flore bactérienne habitant le tractus digestif. (7)

### 3. Apports nutritionnels conseillés

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine B9 sont approximativement de 300 µg/j chez l'adulte et les adolescents à partir de 16 ans, de 150 à 250 µg/j chez les enfants, et de 400 µg/j chez la femme enceinte. (5) Chez cette dernière, on observe une baisse des folates sériques et érythrocytaires qui nécessite une augmentation de l'apport, puisque le *foetus* capte l'acide folique. On note une diminution physiologique de l'absorption, une augmentation du catabolisme de l'acide folique par l'élimination urinaire, ainsi que des réserves plus faibles. (3)



## II. Métabolisme de la vitamine B9

### 1. Absorption de la vitamine B9

L'absorption intestinale des folates a lieu dans le jéjunum et ne concerne que les formes monoglutamates qui sont la forme circulante dans l'organisme. (8) Ces formes sont obtenues à partir des polyglutamates contenus dans l'alimentation. Ils deviennent des monoglutamates par séparation des protéines sous l'action des protéases digestives dans un premier temps, puis par hydrolyse par des conjugases. (9)

Cette absorption se déroule selon un processus de transport saturable dépendant du pH. Lorsque les doses deviennent élevées, les folates sont alors absorbés par un autre mécanisme non saturable et passif. Le pH est optimal entre 4,9 et 5,5 dans le cas des vésicules de la bordure en brosse et entre 6,0 et 6,3 dans le cas de l'intestin en entier. (8)

### 2. Transport sanguin de la vitamine B9

Les principales formes présentes dans le sang sont des monoglutamates. Après avoir été absorbés, les folates passent par la veine porte puis sont captés par le foie et les autres tissus. (7) La capture du folate circulant par les cellules de l'organisme est possible grâce à deux grands mécanismes de transporteurs :

- Le RFC (*Reduced Folate Carrier*) qui est un transporteur ATP dépendant que l'on retrouve à la surface de la plupart des cellules de l'organisme. Le folate sous forme réduite se lie au RFC avec une faible affinité. Cependant il représente le plus souvent le seul type de récepteur au folate exprimé par la cellule ;
- La famille des récepteurs au folate (FR) qui permet aux cellules de capturer l'acide folique sous forme oxydée dans des vésicules d'endocytose après fixation à un récepteur de forte affinité. Il existe trois isoformes de ce récepteur ( $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ ) ; chacune d'entre elles a une distribution tissulaire spécifique et une capacité différente à fixer le folate. (10)

Dans le foie, les folates peuvent être stockés sous formes de polyglutamates, ils peuvent être également libérés dans la circulation sanguine ou dans la bile. Certains folates plasmatiques sont liés de façon non spécifique à des protéines comme l'albumine, l'alpha 2-macroglobuline et la transferrine. D'autres sont liés plus spécifiquement mais avec une faible affinité, à la FABP (*folate acid binding protein*) sérique, où ils sont rapidement distribués aux tissus périphériques. (7) La concentration des folates est plus forte dans les érythrocytes que dans le plasma où presque la totalité des folates est à l'état de 5-méthyl-tétrahydrofolate. (THF) (8)

### 3. Métabolisme et stockage de la vitamine B9

Les réserves de l'organisme se situent principalement dans le foie sous formes de 5-méthyle THF et 5-formyle THF. De plus, il existe des FABP sériques, urinaires et cellulaires qui régulent la disponibilité de la vitamine B9. (8)

### 4. Catabolisme de la vitamine B9

On observe que seulement 1 à 2 % des folates alimentaires sont excrétés sous forme intacte dans les urines ce qui semble sous-entendre que la majeure partie des folates est catabolisé avant leur excrétion urinaire. Le catabolisme s'articule en plusieurs étapes dont la première est le clivage de la liaison du carbone 9 et de l'azote 10 des folates polyglutamates intracellulaires, aboutissant à la production de ptéridines et de para-aminobenzoylpolyglutamates. Ils sont dans un second temps hydrolysés en monoglutamates puis N-acétylés en acétamidobenzoylglutamate au niveau hépatique avant leur élimination. L'excrétion biliaire de folates est très importante mais la plupart de ces folates seront réabsorbés au niveau de l'intestin grêle (cycle entérohépatique), une faible proportion seulement se retrouvant dans les fèces. (2)

## 5. Métabolisme des folates : résumé

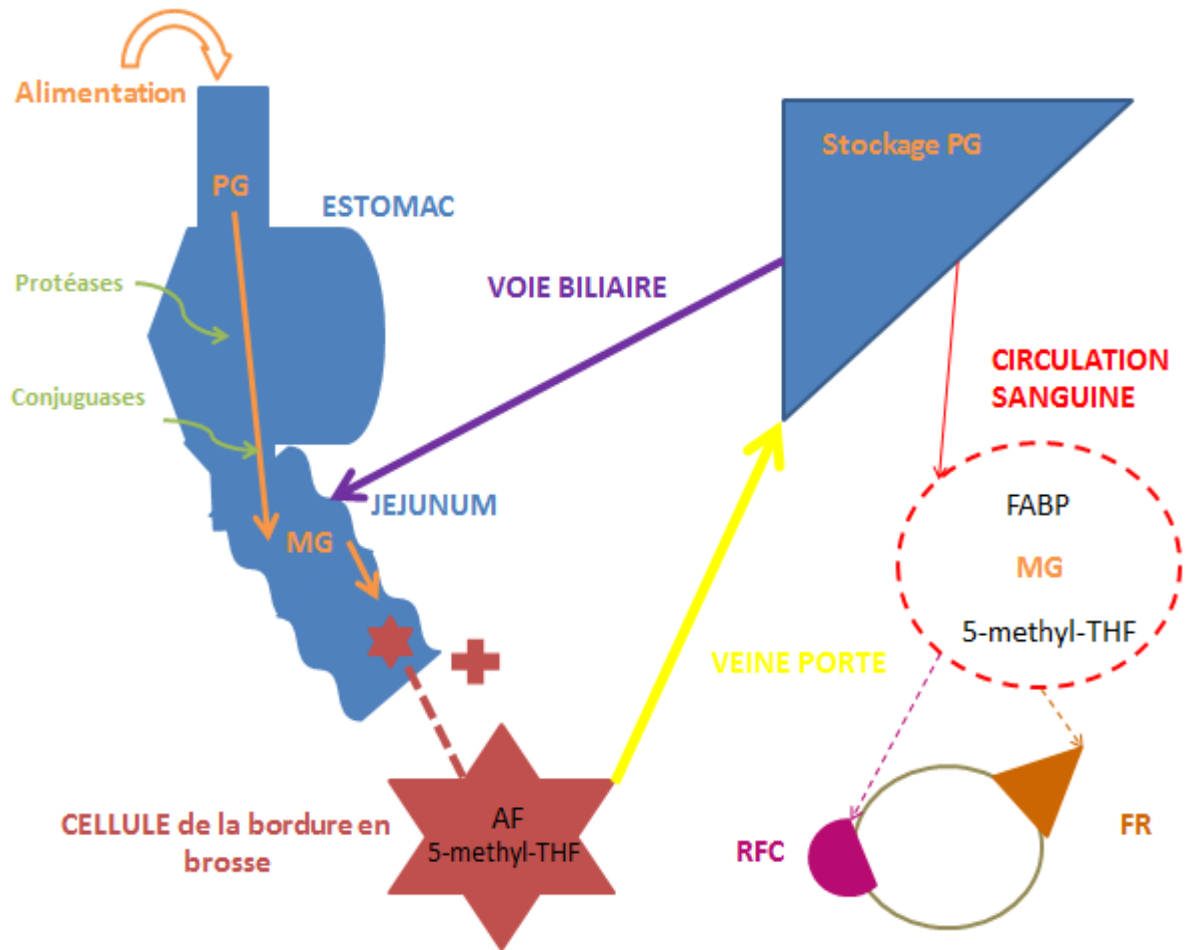


Figure 1 : Schéma bilan du métabolisme des folates (2,7-10)

AF = acide folique, FABP = *folate acid binding protein*, FR = récepteur au folate, MG = monoglutamates, PG = polyglutamates, RFC = *reduced folate carrier*, + = zoom

### III. Fonctions et mécanisme d'action de la vitamine B9

#### 1. Structure de l'acide folique

Elle fut élucidée en 1948 par R.B Angier des laboratoires Lederle.(11) L'acide folique se compose de trois parties : une ptérine, l'acide para-aminobenzoïque et l'acide glutamique (Figure 2). Sa formule brute est  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ .

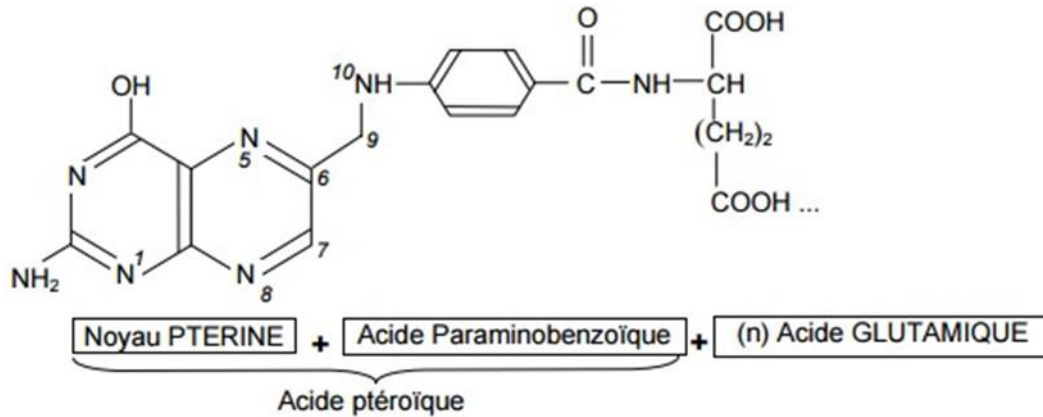


Figure 2 : Structure de l'acide folique

Les dérivés de l'acide folique sont regroupés sous le terme de « folates ». On retrouve les dérivés polyglutamates qui composent la majorité des folates existant dans les aliments et les milieux biologiques, ce sont les folates naturels. Les formes biologiques actives sont le dihydrofolate (DHF) et le THF (8) ; elles proviennent d'une réduction par fixation d'atomes d'hydrogène. Les formes thérapeutiques stables sont l'acide folique et l'acide folinique (formyl THF). (9)

#### 2. Cycle des folates

Une enzyme capitale du métabolisme des folates est la méthylène-tetrahydrofolate reductase (MTHFR). Elle impacte sur le cycle de manière à orienter celui-ci vers la méthylation ou la synthèse de l'ADN. L'apport alimentaire en nutriments et ses polymorphismes jouent aussi un rôle dans cette orientation. La MTHFR catalyse la réduction irréversible du 5,10-méthylène-THF en 5-méthyl-THF, avec la flavine adénine

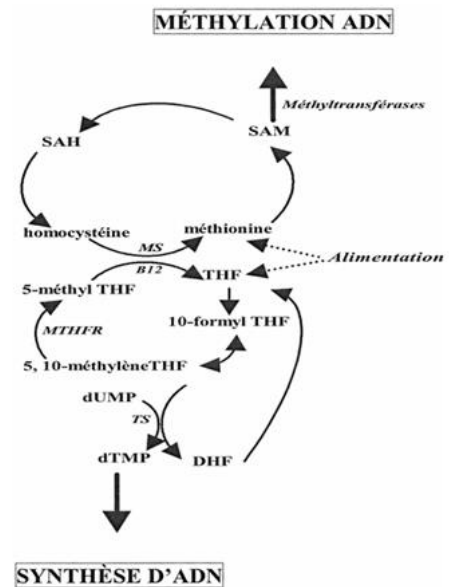


Figure 3 : Cycle des folates (4)

dinucléotide (FAD) comme cofacteur. Le 5-méthyl-THF qui est formé au niveau du foie après absorption de l'acide folique, joue le rôle de substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine grâce à la méthionine synthase qui a la vitamine B12 comme cofacteur. La méthionine est un acide aminé soufré essentiel présent dans les œufs, la caséine, le lait et la viande. Elle permet la biosynthèse de *novo* de S-adenosyl-méthionine (SAM) qui est le principal donneur de radicaux méthyl chez l'homme. La SAM inhibe la MTHFR. Le 5,10-méthylène-THF sert à la méthylation du désoxyuridylate monophosphate (dUMP) en thymidylate monophosphate (dTMP) via la thymidylate synthase, et donc concoure à la synthèse des pyrimidines. Par ailleurs, le cycle des folates contribue à la synthèse des purines, à partir du 10-formyl-THF qui va donner des carbones à l'adénosine et à la guanine. (Figure 3) (4)

Le DHF est obtenu par action de la folate réductase sur l'acide folique. Il est le substrat de la dihydrofolate réductase (DHFR) pour produire le THF, une coenzyme importante notamment dans la biosynthèse des bases nucléiques. (11)

Dans les cellules humaines, l'acide folique est réduit par capture de quatre protons et de quatre électrons en acide tétrahydrofolique aux positions 5, 6, 7 et 8 du système cyclique de la ptérine. Cette étape est indispensable puisqu'elle transforme l'acide folique en sa forme réduite qui est sa forme active. De plus, il doit être modifié par l'ajout d'une chaîne de résidus glutamyles. Ainsi, le groupe polyglutamate anionique participe à la fixation du THF aux enzymes et empêche les folyl polyglutamates de quitter la cellule car la membrane plasmique est imperméable aux molécules chargées. (8)

### 3. Rôle de l'acide folique dans le transfert des groupements monocarbonés

L'acide folique agit comme coenzyme, il transporte les formes actives ou radicaux impliquant un atome de carbone appelés unités monocarbonées. Ces unités se lient au THF, et modifient son activité et sa fonction. Elles sont représentées principalement par le méthényle, le méthylène, le méthyle, le formyle et le formimino ; coenzymes foliques impliquées dans diverses réactions métaboliques primordiales. La première étape du métabolisme des folates est la transformation de la serine en glycine par la sérine hydroxyméthyltransférase, qui se termine par la conversion du THF en 5,10 méthylène THF. Celui-ci intervient alors dans la synthèse de la méthionine, des bases puriques et de l'acide thymidilique. On peut résumer l'importance de la vitamine B9 en lui attribuant la fonction du principal directeur du pool des chaînons monocarbonés. Les réactions les plus notables dans lesquelles les folates participent sont :

- La synthèse de purines,
- La synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine,
- La dégradation de l'histidine en formiminoglutamate (FIGLU),
- L'interconversion de la sérine et de la glycine,
- L'hydroxyméthylation du désoxyuridilate en thymidilate, nucléotide exclusif de la molécule d'ADN. (2)

#### 4. Propriétés physicochimiques de l'acide folique

L'acide folique se présente sous forme d'une poudre cristalline jaune, il est peu soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques, thermosensible, instable en milieu acide, stable en milieu alcalin et oxydable. (8)

#### 5. Altération de la division cellulaire en cas de carence en folates

L'acide folique est indispensable à toute division cellulaire car comme nous l'avons vu précédemment il est à la base de réactions intervenant dans la synthèse des acides nucléiques et de certains acides aminés. Une carence en folates entraîne une anémie mégalo-blastique qui se caractérise par un volume globulaire moyen supérieur à 100 fL chez l'adulte (supérieur à 95 fL chez l'enfant), et l'apparition de mégalo-blastes dans la moelle osseuse. (12) Ces cellules naissent de l'incapacité des précurseurs des érythrocytes à se diviser. On observe aussi une diminution du nombre de leucocytes et de plaquettes. Pour résumé, ce sont les tissus à renouvellement cellulaire rapide comme le système hématopoïétique, les cellules délimitant le tractus digestif et celles du système cutané qui sont les plus touchés. De plus, les folates jouent un rôle dans la synthèse de l'ADN ; en effet, deux étapes de la synthèse des purines impliquent le 10-formyl-THF et le 5,10-méthylène-THF qui sont indispensables pour la formation de l'acide thymidilique. (8)

## IV. Tests biologiques de mesure de la vitamine B9

Il existe différentes méthodes d'exploration du métabolisme des folates, la plupart sont difficilement réalisables en pratique de routine. Ces tests peuvent être réalisés chez la femme enceinte dont les besoins en folates augmentent au cours de la grossesse afin de permettre un développement optimal du *foetus*. Cette carence est importante à détecter puisque si une femme la présente déjà avant sa grossesse, celle-ci sera amplifiée par la suite. (13)

### 1. Recueil de l'échantillon sanguin veineux

L'échantillon sanguin est prélevé par ponction veineuse au pli du coude, de préférence à jeun depuis 12h. La concentration en folates est mesurée dans le sérum mais elle peut aussi l'être dans les érythrocytes. La concentration étant beaucoup plus élevée dans les cellules que dans le sérum. Les folates présentent une sensibilité à la lumière, de ce fait, il faut donc minimiser leur exposition au cours de la manipulation et la conservation des échantillons. (13,14) Plusieurs examens biologiques permettent le diagnostic de la carence en folates : les folates sériques, les folates érythrocytaires ainsi que celui de l'homocystéine plasmatique.

Concernant les **folates sériques**, ils sont dosés sur sérum et le prélèvement se fait sur tube sec sans gel séparateur. Ils sont dosés lorsque le prescripteur veut avoir une indication précoce de l'état des réserves en folates. (14) La concentration des folates sériques fluctue en fonction des apports alimentaires récents ou de la prise de médicaments (vus plus loin) qui interfèrent avec le métabolisme de la vitamine B9. La concentration des folates sériques varie en fonction de l'âge. En effet, elle est plus élevée chez les nouveau-nés et les enfants alors qu'elle baisse entre le début et la fin de la grossesse. (15)

Concernant les **folates érythrocytaires**, ils sont dosés sur sang total sur héparine ou acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA). Les valeurs sont 30 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques et ne sont pas affectées par l'alimentation. Leur dosage reflète de façon plus fidèle l'état des réserves tissulaires. (14)

L'**homocystéine plasmatique** est considérée comme un marqueur précoce de la carence en folates.(16) Le prélèvement doit être rapidement centrifugé et le plasma décanté. Toutefois de nombreux autres facteurs interfèrent avec la mesure de ce paramètre comme l'âge, le sexe, la prise de certains médicaments (vus plus loin), la fonction rénale, le statut en vitamine B9 et B12, les polymorphismes des enzymes intervenant dans le métabolisme des folates. Afin d'avoir un résultat sensible et spécifique il faut prendre en compte ces différents facteurs d'interférence. (15)

## 2. Méthodes d'exploration

Il existe trois méthodes d'exploration qui sont utilisées pour le dosage des folates. (17)

- La **méthode microbiologique** utilise des micro-organismes auxotrophes comme *Lactobacillus Casei* pour le dosage sérique et érythrocytaire. Dans des cas spécifiques, principalement au cours de la recherche d'anomalies congénitales du métabolisme des folates, deux autres souches peuvent être utilisées, *Streptococcus faecalis* pour le dosage des formes méthylées et *Pediococcus Cerevisiae* pour le dosage de l'acide folinique. (17)
- La **méthode de radiodilution isotopique** utilise un accepteur complémentaire de la vitamine B9, souvent la lactoglobuline contenue dans le lait et met en compétition la vitamine froide avec son homologue radioactif. (17)
- La **méthode de chemiluminescence** utilise un marqueur chemiluminescent c'est-à-dire que la vitamine est couplée à un ester d'acridinium qui après excitation émet une lumière détectée par un appareil spécifique, le luminomètre. (17)

## 3. Valeurs biologiques usuelles

Il est conseillé à chaque laboratoire d'établir lui-même ses propres normes pour l'interprétation des résultats.

Pour les folates sériques la zone de normalité a été fixée à partir de valeurs centrales acquises sur 95% de la population normale (sur le plan hématologique) avec un échantillonnage de 121 personnes. On obtient alors les bornes suivantes : 1.5 – 16.9 ng/mL soit 3.4 – 38.4 nmol/L.

Pour les folates érythrocytaires la zone a été fixée entre 120-860 ng/mL soit 272-1952 nmol/L ; ceci étant réalisé sur 117 individus considérés comme normaux sur le plan hématologique. (18)

On considère que la concentration d'homocystéine doit être inférieure à 15  $\mu\text{mol/L}$  avant 65 ans et inférieure à 20  $\mu\text{mol/L}$  après 65 ans. (16)



## V. Conclusion

Ainsi, nous avons pu voir à travers cette première partie les caractéristiques chimiques et biochimiques des folates qui nous permettront dans la seconde partie de comprendre les mécanismes de carence de ceux-ci et les conséquences maternelles et fœtales qui en découlent. De plus, au cours de la pratique officinale, les patients demandent souvent au pharmacien les conditions dans lesquelles ils doivent effectuer leurs examens. De ce fait, il semble intéressant de savoir notifier aux patients les conditions de prélèvement lors de leur examen biologique afin d'assurer un recueil optimal pour des résultats fiables.

---

# CARENCE EN FOLATES : RISQUES MATERNELS ET FOETAUX

---

## I. Carences en folates dans la population générale

### 1. Etiologies des déficits en folates et populations à risque

Une carence en vitamine B9, c'est-à-dire un apport insuffisant défini par rapport aux valeurs seuils vues précédemment peut survenir en cas :

- D'apports insuffisants en aliments riches en folates ou de besoins accrus, notamment dans le cas de la femme enceinte qui est l'objet de notre travail,
- De pathologies caractérisées par un *turn-over* cellulaire important,
- De malabsorptions secondaires à l'impact digestif et hépatique de l'alcool ou dues à une atteinte pariétale,
- De prises de médicaments antifolates,
- Ou de blocage métabolique responsable d'un tableau de déficit congénital. (15)

### 2. Manifestations cliniques possibles chez l'individu carencé

Les manifestations cliniques possibles de l'individu carencé sont de type hématologique avec une anémie macrocytaire carencielle et généraux avec leurs pathologies associées. La carence en vitamine B9 peut aussi se manifester sous la forme de troubles neurologiques.

#### Anémie macrocytaire carencielle

L'anémie se caractérise par une baisse de l'hémoglobine dans le sang ; dans ce cas précis on la désigne par les termes macrocytaire et carencielle. En effet, elle relève d'un défaut de synthèse de l'ADN, et l'absence de vitamine B9 entraîne une accumulation héminique avec une absence de division cellulaire responsable de macrocytose. Du fait de son apparition progressive elle est plutôt bien tolérée. (19) Au niveau de la numération formule sanguine (NFS), on observe une anémie macrocytaire, normochrome, arégénérative avec une leucopénie dont les neutrophiles sont inférieurs à 0.5 G/L, une thrombopénie voire une pancytopénie. (19) Le frottis montre une anisocytose avec des globules rouges gros et ovalaires combinés à des ponctuations basophiles. On y voit aussi des polynucléaires neutrophiles hypersegmentés, des plaquettes géantes et des corps de Jolly. (19) Au niveau du myélogramme, on observe une moelle riche, bleue avec une lignée érythroblastique largement représentée, une mégaloblastose et un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique avec une absence de blastes. (19) Le symptôme majeur est la pâleur de la peau et des muqueuses ainsi que la fatigue. Elle survient à l'effort lorsque l'anémie est modérée ; mais aussi au repos lorsqu'elle est plus sévère. Elle s'accompagne dans ce cas précis d'une atrophie de la muqueuse linguale. (20)

## Manifestations de signes généraux et pathologies associées

Les manifestations des signes généraux et de leurs pathologies associées regroupent les pathologies ischémiques, les épisodes diarrhéiques et les cancers colorectaux.

L'homocystéine est un acide aminé soufré non constitutionnel pro-oxydant et pro-apoptotique en lien avec le métabolisme des folates, ce qui fait de son accumulation un problème pour l'organisme. En effet, la méthionine synthase catalyse la conversion de l'homocystéine en méthionine dont le groupement carboné est donné par le 5-méthyltétrahydrofolate converti en tétrahydrofolate. Quand un déficit en folates apparaît, le métabolisme de l'homocystéine est modifié et entraîne une augmentation de celle-ci dans les cellules. De ce fait, elle migre vers les vaisseaux sanguins où elle s'accumule dans les cellules endothéliales et exerce une toxicité. Les mécanismes de toxicité ne sont pas encore totalement élucidés mais certaines études suggèrent que l'homocystéine pourrait exercer deux types de toxicité : l'une directe sur les cellules endothéliales et la seconde indirecte par potentialisation de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité. Ainsi, la diminution du risque de maladies cardiovasculaires vient du fait que les folates diminuent le taux d'homocystéine plasmatique. D'autres rôles bénéfiques ont été mis en évidence comme l'action des folates sur les fonctions de l'endothélium vasculaire, en raison de son rôle d'antioxydant chélatant les espèces réactives de l'oxygène et en particulier le radical superoxyde, mais aussi en stabilisant ou régénérant le tétrahydrobioptéine à partir de son produit d'oxydation le dihydrobioptéine. (7) Les maladies cardiovasculaires concernées constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, elles englobent plusieurs types de maladies comme :

- Les cardiopathies coronariennes qui touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque
- Les maladies cérébro-vasculaires qui touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau
- Les artériopathies périphériques qui touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes
- Les cardiopathies rhumatismales qui affectent le muscle et les valves cardiaques
- Les malformations cardiaques congénitales
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires qui résultent d'une obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons. (21)

Comme la muqueuse intestinale se régénère de façon continue (les cellules épithéliales étant renouvelées tous les trois jours), le besoin en folates de la muqueuse intestinale est

très élevé. La carence en folates se traduit par une atteinte de l'épithélium intestinal entraînant des épisodes diarrhéiques. (8)

Le cancer colorectal regroupe deux types de cancers : celui touchant le colon et celui touchant le rectum. Ils s'étendent à partir de cellules tapissant la paroi interne du colon ou du rectum, notamment, par transformation progressive d'une tumeur bénigne. Ce sont des cancers fréquents, survenant le plus souvent après 50 ans. Des facteurs de risque sont bien établis comprenant des facteurs génétiques et héréditaires, la présence d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de crohn (MDC) et rectocolite hémorragique (RCH) principalement), ainsi que des facteurs liés au mode de vie sur lequel le pharmacien d'officine peut exercer une prévention lors de l'exercice de son art. (22) Les études actuelles tendent à démontrer qu'une supplémentation modérée en acide folique s'avère protectrice vis-à-vis de la carcinogenèse intestinale. A contrario, une supplémentation à dose élevée ou mise en place alors que des foyers néoplasiques sont déjà présents tendrait à favoriser la carcinogenèse. (15)

### Dépression et troubles cognitifs

Les signes neurologiques peuvent se manifester de différentes manières, on retrouve les syndromes dépressifs et les troubles cognitifs.

Les signes neurologiques s'installent progressivement sous forme d'anxiété et/ou de syndrome dépressif. Ils peuvent se transformer en syndrome démentiel voire même en psychose. Les examens révèlent des taux de folates sériques et érythrocytaires bas chez les malades atteints de dépression et même une baisse de l'efficacité des antidépresseurs. (15)

Les données des études épidémiologiques sont contradictoires quant au lien pouvant exister entre les déclin cognitifs et le statut en folates. Il apparaît que de nouveaux essais randomisés sont indispensables afin de préciser l'impact réel de ce statut en folates. (15)

## II. Etiologies d'origine maternelle de carence en folates

### 1. Influence de l'alcool sur le statut en folates

La carence en folates s'installe lors de l'ingestion d'éthanol de manière chronique. Elle met en jeu différentes étiologies comme des apports alimentaires insuffisants, une malabsorption intestinale, une altération du métabolisme hépatobiliaire, et un effet direct de l'éthanol sur les folates. Il faut aussi tenir compte de l'effondrement rapide de la folatémie après une consommation aiguë, de la diminution de la disponibilité ou de l'induction plus brutale de la carence primaire en folates chez les éthyliques. (8) Ainsi, l'étiologie de la carence en folates par toxicité de l'alcool est multifactorielle.

La consommation d'alcool s'accompagne souvent de changements dans l'alimentation. Les calories alcooliques s'ajoutent à la consommation énergétique totale et se substituent à celles fournies par les glucides. De plus, les boissons alcooliques ne contiennent que très peu de folates voir pas du tout, cela amène à des apports insuffisants pour l'individu. (23)

L'alcool interfère avec les mécanismes d'hydrolyse des polyglutamates et l'entrée du monoglutamate formé à l'intérieur de l'entérocyte. Cela entraîne alors une malabsorption des folates au niveau intestinal. (8)

Le foie étant le lieu principal de stockage et de métabolisme des folates, des altérations le concernant entraînent des carences en folates. L'alcool peut en effet affecter le transport membranaire, le stockage et l'excrétion des folates. (8)

L'oxydation de l'alcool par la flore microbienne intestinale dans le colon provoque une accumulation d'acétaldéhyde ce qui a pour conséquence une diminution de près de la moitié de la concentration en folates présente dans la muqueuse colique. L'acétaldéhyde peut inhiber la méthionine synthase et entraîner une accumulation de 5-méthyl-THF qui va occasionner une déplétion en 5,10-méthylène-THF et une moindre synthèse d'ADN. Chez le rat, la chronicité de la prise peut aussi occasionner une malabsorption de l'acide folique et provoquer une hypométhylation de l'ADN dans sa muqueuse colique. (4)

L'ingestion d'alcool de manière aiguë ou chronique en période périnatale expose le *fœtus* à un risque de développer des anomalies à tous les stades de la grossesse, notamment au début. Il altère entre autres le développement du cerveau allant de la forme la plus grave appelée syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) à des formes moins graves avec des problèmes d'apprentissage ainsi que des difficultés d'adaptation et de rapport aux autres. La consommation d'alcool pendant la grossesse représente la cause majeure de retard mental d'origine non génétique et d'inadaptation sociale de l'enfant. (24)

## 2. Influence des antiépileptiques sur le statut en folates

Certains antiépileptiques peuvent diminuer les taux sanguins des folates par inhibition de la résorption intestinale ou par augmentation du *turn-over* des folates, en rapport avec une induction des cytochromes P-450 notamment le 2C et 3A. De plus, la grossesse peut engendrer diverses complications concernant les femmes épileptiques mais celles-ci sont à variations individuelles. Pour 35 % des femmes nous observons une augmentation de la fréquence des crises en raison des modifications hormonales (hyperoestrogénie) et métaboliques, des troubles du sommeil, une mauvaise observance du traitement, des modifications de la cinétique des antiépileptiques (diminution des taux sériques), parfois accentués par un contexte de toxicomanie (alcool, drogues illicites). (25)

La majoration du risque tératogène chez les femmes épileptiques est principalement attribuable à leur traitement, de ce fait, le risque varie avec la molécule utilisée. Les taux de folates sériques et globulaires sont modifiés chez les femmes épileptiques traités ; on observe que ceux-ci sont inversement corrélés au nombre d'anticonvulsivants utilisés et à l'ancienneté de l'épilepsie. Ces modifications sont partiellement imputables à l'effet inducteur enzymatique de certains anticonvulsivants. (26) De plus, la tératogénèse trouve ses étiologies dans différents mécanismes comme la formation de métabolite toxique, l'hypoxie fœtale ainsi que les interactions avec l'acide folique. (27) On peut classer les antiépileptiques en deux classes :

- Les antiépileptiques classiques avec un risque plus élevé et des études largement menées : acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital.
- Les nouveaux antiépileptiques dont le risque évalué est moins bien renseigné et étudié que celui des précédents: lévétiracétam, oxcarbazépine, topiramate et gabapentine. A noter que seule la lamotrigine dispose d'études fiables dans cette sous-catégorie. (28)

### Acide valproïque ou valproate de sodium

Cette molécule apparaît comme étant l'antiépileptique le plus tératogène quel que soit le schéma thérapeutique utilisé ; on sait toutefois que le risque est dose-dépendant et diminue très fortement en-dessous de la posologie de 750 mg par jour. (29) Les pathologies engendrées par cette molécule sont :

- des AFTN,
- des dysmorphies faciales,
- des fentes faciales,
- des crâniosténoses,

- des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des malformations des membres ainsi que des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru de développer des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. On retrouve des retards de développement précoces, comme des retards dans l'apprentissage de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles et verbales diminuées ainsi que des troubles de la mémoire. Chez ces enfants le quotient intellectuel mesuré est en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Nous pouvons aussi notifier le risque 3 à 5 fois supérieur de présenter des troubles autistiques et apparentés par rapport aux populations témoins. Les données suggèrent aussi que ces enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité. (27,30)

### Carbamazépine

Le risque de malformations avec cette molécule est 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Les pathologies engendrées sont des AFTN, des fentes faciales, des cardiopathies et des hypospadias. (27)

### Phénytoïne

Il a été constaté lors de la prise d'hydantoïne durant le premier trimestre : des anomalies craniofaciales, des hypoplasies des phalanges distales, des retards de croissance intra-utérins et des retards psychomoteurs. Cependant ni la réalité ni la fréquence de ces incidents ne sont clairement établies à l'heure actuelle. Cependant, le risque tératogène lors d'une exposition au premier trimestre, s'il existe, apparaît faible. (27,31)

### Phénobarbital

La prise de ce médicament antiépileptique (MAE) pendant le premier trimestre expose le *fœtus* à un risque de malformations cardiaques. Cependant le nombre de femmes exposées pendant le premier trimestre dans les diverses études prospectives réalisées est trop faible pour en tirer des conclusions précises. Chez la souris les chercheurs ont pu mettre en évidence un effet tératogène de type fente palatine. (27,32)

### Lamotrigine

Ce MAE fait partie des antiépileptiques à privilégier durant la grossesse. Effectivement, le suivi de 4000 patientes enceintes sous lamotrigine a permis de démontrer que le risque malformatif était semblable à celui de la population générale. (28) Toutefois, la lamotrigine inhibe l'acide dihydrofolique réductase et pourrait ainsi augmenter le risque de préjudices embryo-fœtaux par diminution des taux d'acide folique. On répertorie avec cette



molécule un risque relatif et faible de fentes labio-palatines, de malformations génito-urinaires et gastroduodénales. (27,33)

### Lévétiracétam

Les données cliniques issues de différents registres ayant inclus plus de 300 patientes traitées par lévétiracétam n'indiquent pas d'augmentation significative du risque de malformation congénitale majeure. Il convient toutefois de relativiser ces études du fait du faible effectif. (28) Les données obtenues après sa commercialisation émanant de différents registres prospectifs de grossesse ont documenté le déroulement et l'issue de grossesse de plus de 1000 femmes exposées au lévétiracétam en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse. Dans l'ensemble, ces données n'ont pas suggéré d'augmentation substantielle du risque de malformation congénitale majeure, bien qu'un risque tératogène ne puisse être complètement exclu. (34)

### Oxcarbazépine

Des études effectuées sur des animaux à des doses maternotoxiques ont montré des pathologies comme une augmentation de la mortalité, un retard de développement ainsi que des anomalies craniofaciales, cardiovasculaires et squelettiques. En clinique, on retrouve un taux malformatif de 2.4 % chez 248 femmes traitées par oxcarbazépine amenant aux mêmes conclusions que pour le lévétiracétam. (28) Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), il existe un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 issues de grossesse) et les données disponibles n'ont pas mis en évidence d'augmentation du taux global de malformations par rapport au taux observé dans la population générale (2 à 3 %). Néanmoins, les données relatives étant encore limitées, un risque tératogène ne peut pas être complètement exclu. (35)

### Topiramate

Le topiramate a été qualifié de tératogène chez la souris pour des doses faibles ; toutefois le suivi de 255 grossesses sous cette molécule ne montrait pas d'augmentation du risque malformatif. (28) Selon le RCP, le topiramate est tératogène chez la souris, le rat et le lapin. (36)

Les données cliniques issues de registres de grossesse révèlent que les nouveau-nés ayant été exposés au topiramate durant le premier trimestre ont un risque accru de malformations congénitales de type fentes labiales et palatines, hypospadias. Par ailleurs, les études américaines issues du registre de grossesse ont montré que l'incidence de malformations congénitales majeures était environ 3 fois supérieure à celle du groupe de témoin ne prenant pas de médicament antiépileptique. D'autres études ont révélé que ces enfants avaient des poids plus faibles durant la gestation et à la naissance. (36)

## Gabapentine

Les études menées ont rapporté 5 cas de malformations principalement neurologiques et cardiovasculaires sur 88 nouveau-nés exposés. (28) Toutefois, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la gabapentine chez la femme enceinte.

## Autres molécules

Concernant les autres molécules comme prégabaline, lacosamide que l'on qualifie comme non tératogènes chez l'animal et tiagabine ou zonisamide pour lesquels un risque malformatif a été identifié chez l'animal à fortes doses ; les études cliniques sont insuffisantes voire absentes et imposent un principe de précaution. (28)

Tableau II : Notion de risque tératogène pendant la grossesse en fonction du médicament antiépileptique

Dénomination commune internationale	Noms de spécialités	Risque pendant la grossesse	Références bibliographiques
Acide valproïque, valproate de sodium	Depakine® Depakote® Micropakine®	Très important	(27, 29,30)
Carbamazépine*	Tégrétol®	Important	(27)
Phénytoïne*	Di-hydan® Dilantin® Diphantoïne® Epanutin® Prodilantin®	Faible mais données encore insuffisantes, principe de précaution de rigueur	(27,31)
Phénobarbital*	Gardenal® Kauneuron®	Important	(27,32)
Lamotrigine	Lamictal®	Très faible, à privilégier	(27,28,33)
Lévétiracétam	Keppra®	Faible	(28,34)
Oxcarbazépine	Trileptal®	Faible mais données insuffisantes, principe de précaution de rigueur	(28,35)

<b>Topiramate</b>	Epitomax®	Important	(28,36)
<b>Gabapentine</b>	Neurontin®	Inconnu, principe de précaution de rigueur	(28)
<b>Prégabaline</b>	Lyrica®	Inconnu, principe de précaution de rigueur	(28)
<b>Lacosamide</b>	Vimpat®	Inconnu, principe de précaution de rigueur	(28)
<b>Zonisamide</b>	Zonegran®	Inconnu, principe de précaution de rigueur	(28)
<b>Tiagabine</b>	Gabitril®	Inconnu, principe de précaution de rigueur	(28)

\*inducteur enzymatique +++

### 3. Influence du tabagisme actif sur le statut en folates

Le tabagisme provoque une diminution des taux plasmatiques en folates. (37) Les causes potentielles et encore mal élucidées pourraient être une augmentation du métabolisme des folates et/ou des effets sur l'oxydoréduction. (38)

Les risques liés à une consommation tabagique touchent à la fois la mère et le *fœtus*. Ils concernent le déroulement de la grossesse, le développement du *fœtus*, la santé de l'enfant et de la femme, ainsi que les multiples conséquences neuropsychiatriques, infectieuses, endocriniennes, métaboliques et cardio-respiratoires. On retrouve diverses conséquences gestationnelles comme des grossesses extra-utérines, des avortements spontanés, des placentas *prævia*, des accouchements prématurés et des retards de croissance *in utero*. La mère a quant à elle un risque accru de développer un diabète gestationnel ou une dépression au cours de la grossesse et en post-partum, une augmentation du risque de contracter une infection génitale ainsi qu'un risque élevé d'incontinence urinaire. Par la suite la mère a plus de chance de développer des fractures d'ostéoporose. (37) Le risque fœtal lié à une baisse de la folatémie est corrélé avec le faible poids à la naissance de l'enfant ainsi que le risque de fentes labiales et palatines. (8)

#### 4. Influence des oestroprogestatifs sur le statut en folates

Les oestroprogestatifs inhibent la résorption intestinale des folates et peuvent ainsi provoquer une carence. (39) En effet, l'éthinylestradiol est d'abord sulfaté par la paroi intestinale puis hydroxylé par voie hépatique, pour enfin être transformé en glucuronides et entrer dans la circulation entérohépatique. Par conséquent, les interactions médicamenteuses peuvent survenir en altérant l'absorption, en se fixant à des protéines sériques ou à des récepteurs, ou encore en modifiant le métabolisme hépatique. (40)

En utilisation rigoureuse, on sait que les contraceptifs oraux combinés sont qualifiés de mode de contraception efficace à 99.9%. Cependant certaines études ont révélé que près de 47% des femmes oublient de prendre une pilule ou plus par cycle. (40) L'étude GRECO parue en 2006 s'est intéressée à toutes les femmes enceintes alors qu'elles prenaient une contraception orale quelle que soit leur décision quant à la poursuite de la grossesse. Elles survenaient suite à des erreurs de compliance comme : une faute dans l'ordre de prise, des retards à la reprise de la plaquette, des oublis, une absence de recours à la contraception d'urgence, des troubles gastro-intestinaux associés et d'éventuelles interactions médicamenteuses. Dans cette étude 18.5 % des femmes décidaient de poursuivre leur grossesse avec par conséquent un risque de carence en folates augmenté durant celle-ci. (41) Connaissant le mode d'action de l'éthinylestradiol contenu dans les diverses contraceptions citées ci-dessous, il convient de prendre avec parcimonie le relevé de l'effet indésirable de carence en folates. De fait, les effets indésirables signalés dans les différents répertoires caractéristiques des produits sont cités suite à des études spécifiques ou rapportés par les différents services de pharmacovigilance ; ainsi, par mesure de précaution nous considérerons au comptoir que chaque moyen de contraception contenant de l'éthinylestradiol est à risque de carence en folates.

Tableau III : Influence sur les concentrations sanguines en acide folique en fonction de la pilule utilisée

Dénomination commune internationale	Noms de spécialités	Concentrations sanguines en acide folique	Références bibliographiques
<b>Ethinylestradiol et lévonorgestrel</b>	Adepal®, Daily gé®, Evanecia®, Leeloo®, Lovapharm®, Lovavulo®, Ludeal®, Minidril®, Optilova®, Pacilia®, Seasonique®, Trinordiol®	Diminution des concentrations sanguines classée comme effet indésirable rare ou très rare	(42–45)
<b>Ethinylestradiol et chlormadinone</b>	Belara®	Aucune influence répertoriée	(46)
<b>Ethinylestradiol et noréthistérone *</b>	Triella®	Aucune influence répertoriée	(47)
<b>Ethinylestradiol et norgestimate</b>	Triafemi®	Aucune influence répertoriée	(48)
<b>Ethinylestradiol et gestodène</b>	Carlin®, Harmonet®, Meliane®, Melodia®, Minulet®, Minesse®, Optinesse®, Perleane®, Tri Minulet®	Pour un dosage en gestodène de 60 µg : aucune influence répertoriée Pour un dosage en gestodène de 75 µg et 50-70-100 µg : diminution des concentrations sanguines classée comme très rare	(49–52)
<b>Ethinylestradiol et désogestrel</b>	Desobel®, Mercilon®, Optideso®,	Aucune influence répertoriée	(53–55)

	Varnoline®		
<b>Ethinylestradiol et drospirénone</b>	Belanette®, Convuline®, Drospibel®, Izeane®, Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®	Aucune influence répertoriée	(56–58)
<b>Ethinylestradiol et norgestrel *</b>	Stédiril®	Diminution des concentrations sanguines classée comme effet indésirable très rare	(59)
<b>Ethinylestradiol et diénogest</b>	Climodiène®, Qlaira®	Aucune influence répertoriée	(60)
<b>Ethinylestradiol et cyprotérone acétate</b>	Diane®, Minerva®	Aucune influence répertoriée	(61,62)

*\*Ces pilules ne sont plus commercialisées depuis 2016 mais il convient de le notifier dans notre travail car à l'heure d'aujourd'hui certaines patientes pourraient ne pas avoir terminé leurs plaquettes.*

Il existe deux autres types de contraception oestroprogestative qui sont le patch Evra® à base d'éthinylestradiol et norelgestromine et l'anneau vaginal Nuvaring® à base d'éthinylestradiol et d'étonogestrel. La diminution des concentrations sanguines en acide folique n'est pas un effet indésirable répertorié pour ces deux associations. (63,64)

## 5. Influence du diabète insulino-dépendant de type 1 et statut en folates

Le diabète de type 1 est dû à un déficit de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Il est caractérisé par la présence de marqueurs d'auto-immunité et une destruction active des cellules  $\beta$ . (65) Le risque de malformations pour le *foetus* est très élevé chez la femme diabétique enceinte. La prise d'acide folique permet de bloquer l'oxydation induite par l'hyperglycémie et ainsi de diminuer le risque de malformations neurologiques et cardiaques. (59)

Les complications maternelles sont celles touchant n'importe quel diabétique de type 1 c'est-à-dire un risque immédiat de survenue d'un coma acidocétosique avec une hyperglycémie, une glycosurie, une cétonurie et une cétonémie élevées, suivies d'une acidocétose. Il reste la cause la plus fréquente de décès liés au diabète de type 1. On retrouve aussi le coma hypoglycémique ayant souvent pour étiologie une inadéquation des

doses d'insuline. Les complications à long terme sont liées à l'hyperglycémie chronique et peuvent être classées en trois groupes :

- Les microangiopathies diabétiques avec des atteintes oculaires, rénales et neurologiques,
- Les macroangiopathies diabétiques avec des atteintes coronaires, des insuffisances cardiaques, des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs,
- Les complications infectieuses et cutanées. (65)

L'hyperglycémie est connue pour être un facteur tératogène chez le *foetus*. Un déséquilibre hyperglycémique, particulièrement durant la période d'organogénèse, peut expliquer le sur-risque d'apparition de malformations congénitales comme des anomalies cardiovasculaires, digestives, musculo-squelettiques, neurologiques et urinaires. (66)

#### 6. Influence des altérations génétiques de l'absorption, du transport et du métabolisme des folates sur le statut en folates : la mutation C677T MTHFR

Comme nous l'avons vu précédemment l'enzyme MTHFR transforme le 5,10-méthylène-THF en méthyl-THF qui est la forme circulante principale et intervient aussi dans la conversion de l'homocystéine en méthionine. En France, le test réalisé sur la MTHFR détecte une séquence d'ADN relativement courante et variable au sein du gène de la MTHFR : C677T. Ce variant entraîne des modifications ou des mutations de l'ADN qui sont associées à une augmentation des concentrations sanguines en homocystéine. En effet, le variant C677T entraîne l'expression d'une forme moins active de l'enzyme MTHFR ce qui va avoir pour conséquence de ralentir la métabolisation de l'homocystéine en méthionine et peut conduire à l'accumulation sanguine d'homocystéine. Par ailleurs, cette mutation est beaucoup plus retrouvée dans les populations méditerranéennes, et de manière moindre dans les populations africaines et asiatiques. (67)

Comme nous l'avons vu précédemment, cette accumulation d'homocystéine dans le sang peut avoir pour conséquence clinique une augmentation du risque de survenue précoce de maladies cardiovasculaires, de thromboses et d'accidents vasculaires cérébraux (composante artérielle et veineuse). L'augmentation de la concentration sanguine en homocystéine est aggravée en cas de déficit en folates ; il faut donc supplémer ces personnes et d'autant plus au cours de la grossesse. (67)

## 7. Influence de l'obésité et des troubles du comportement alimentaire sur le statut en folates

### Obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé. Le diagnostic repose essentiellement sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC). Le calcul pour l'obtenir consiste à diviser le poids en kilogramme par la taille en mètre élevée au carré. (68) On qualifie une personne comme étant en surpoids à partir d'un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> et en obésité à partir de 30 kg/m<sup>2</sup> (avec des sous-catégories : modérée jusque 34.9 kg/m<sup>2</sup>, sévère jusque 39.9 kg/m<sup>2</sup> et morbide au-dessus de 40 kg/m<sup>2</sup>). (68)

Il faudra être vigilant quant aux facteurs de risques de l'obésité comme :

- Des apports énergétiques excessifs,
- L'apparition d'une sédentarité,
- L'arrêt du tabac sans mesures adaptées,
- La consommation d'alcool,
- La prise de certains médicaments parmi lesquels les neuroleptiques, les antidépresseurs, les antiépileptiques, l'insuline, les sulfamides hypoglycémiantes, les corticoïdes,
- Les antécédents personnels, familiaux et les facteurs génétiques,
- Des troubles du comportement alimentaires (TCA) associés,
- Des troubles anxio-dépressifs
- Une diminution du temps de sommeil. (68)

On recense divers types de complications maternelles dont le pourcentage est augmenté de façon significative avec l'obésité comme l'hypertension artérielle (HTA) gravidique ou la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, et les complications thromboemboliques. Les conditions de l'accouchement sont également plus difficiles, avec plus de césariennes et d'échecs de l'analgésie péridurale. (69)

Concernant les *foetus*, une étude de synthèse de la littérature a été menée au Canada en 2013, elle concernait entre autre le lien entre l'obésité et le risque de développement d'un *spina bifida*. La littérature montre que ce lien existe mais qu'il faut prendre en compte les facteurs associés à cette obésité : la malnutrition potentielle (suralimentation) et les maladies induites par celle-ci. (70) Les complications fœtales incluant les AFTN sont surtout dues à l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme générés par l'obésité. (69)

### Troubles du comportement alimentaire

On retrouve deux grands types de TCA : l'anorexie et la boulimie.



L'anorexie se définit comme :

- Un poids corporel inférieur à la normale de 15 % ou un IMC inférieur ou égal à 17.5 kg/m<sup>2</sup>,
- Une perte de poids induite par le sujet lui-même en évitant des aliments qui font grossir, avec l'apparition d'au-moins un des signes suivants : des vomissements provoqués, l'emploi de laxatifs ou de coupe-faim ou de diurétiques, une pratique effrénée de sport,
- Une image erronée de son corps conduite par la peur de grossir,
- La présence d'un trouble endocrinien diffus de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique avec aménorrhée .

Il existe deux types d'anorexie mentale :

- Le type restrictif qui n'inclut pas de crises de boulimie ni de vomissements induits ou l'emploi de purgatifs,
- Le type avec crises de boulimie/vomissements ou prise de purgatifs (71)

La boulimie se définit tout d'abord par la répétition d'épisodes d'absorption de grandes quantités de nourriture dans un temps restreint puis, dans un second temps d'épisodes compensatoires inappropriés avec des vomissements provoqués, l'emploi abusif de laxatifs, diurétiques ou autres médicaments ; jeûne ; exercice physique excessif. Contrairement aux personnes anorexiques, l'IMC des personnes boulimiques est généralement normal.

L'hyperphagie boulimique se définit par des épisodes répétitifs de crises de boulimie mais cette fois-ci sans comportement compensatoire. La deuxième partie de l'épisode boulimique n'étant pas mise en place on retrouve des personnes avec un IMC supérieur à la normale : en surpoids ou obèses. (72)

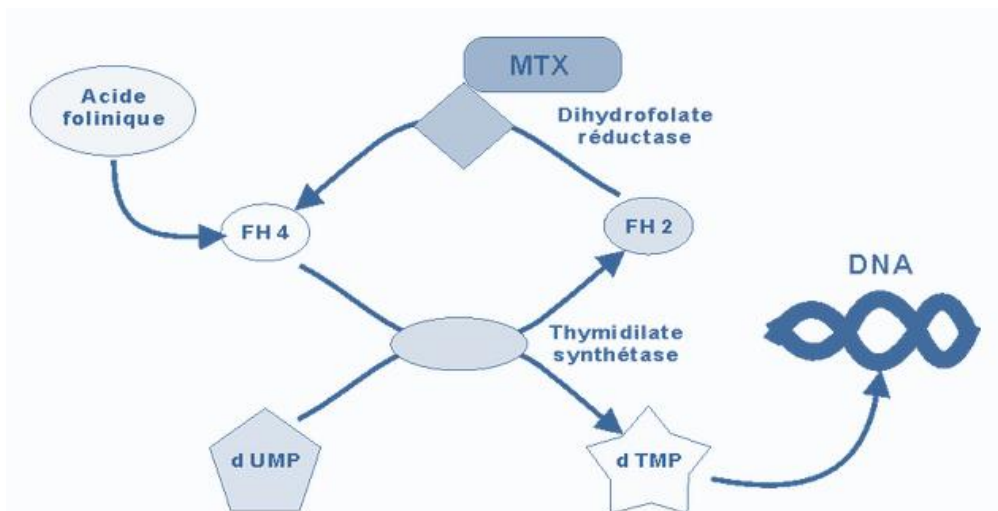
La carence en acide folique est causée par une insuffisance d'apport, les personnes présentant des TCA comme l'anorexie et la boulimie sont en état de sous-nutrition ou sous-alimentation. Les carences ne concernent pas seulement l'acide folique mais aussi toutes les autres vitamines, les apports protéiques, les apports en sels minéraux, les apports en oligo-éléments. (73) De ces carences découlent de multiples risques pour la mère et l'enfant comme un risque de décès par suicide ou complications liées à la maladie, un risque de complications somatiques et psychiques multiples (défaillance cardiaque, ostéoporose, infertilité...). On observe pour finir un risque de passage à la chronicité, de rechute et de désinsertion sociale. Concernant l'enfant à naître, les pathologies pouvant l'affecter sont liées aux différentes carences induites vues ci-dessus. (71)

## 8. Influence des antifoliques sur le statut en folates

Concernant les antifoliques nous en étudierons trois qui sont le méthotrexate, le pémétréxed et le raltitrexed.

**Méthotrexate : Imeth®, Ledertrexate®, Metoject®, Nordimet® et Novatrex®**

Le méthotrexate fait partie de la famille des antifolates et agit comme antimétabolite. En effet, le méthotrexate est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. (Figure 4). Il est utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, la polyarthrite rhumatoïde, dans certaines formes d'arthropathie idiopathique et dans le psoriasis. (74)



**Figure 4 : Mécanisme d'action du méthotrexate (75)**

\*DNA = ADN, dTMP = desosythimidylate monophosphate, dUMP = desoxyuridylate monophosphate, FH2 = dihydrofolate, FH4 = tétrahydrofolate, MTX = méthotrexate

Une carence en folates peut majorer la toxicité du méthotrexate et une supplémentation à une dose égale ou supérieure à 5 mg par semaine est indiquée lors d'un traitement par méthotrexate (même à faible dose). Il faudra avertir le patient que l'acide folique ne doit pas être pris le jour de l'administration hebdomadaire de méthotrexate. (74)

Les métabolites actifs sont présents dans les cellules plusieurs mois après l'arrêt du traitement. La toxicité médicamenteuse est vraisemblablement maximale à la 5<sup>ème</sup> semaine de gestation ce qui est corrélé avec la fermeture du tube neural. La littérature rapporte des cas d'anomalies crânielles et faciales comme des craniosténoses, des hypoplasies de certains os du crâne et des dysmorphies faciales causées par les remaniements osseux. On retrouve également des malformations des membres, des retards de croissances intra-utérins et staturopondéraux mais aussi des cardiopathies congénitales et des microcéphalies. Dans une revue récente de la littérature, il est notifié que la prise de méthotrexate au cours du premier trimestre expose à 23 % d'avortements spontanés. (76)

### Pémétréxed : Alimta®

Le pémétréxed est un agent antinéoplasique antifolate dont l'action interrompt les processus métaboliques folate-dépendants essentiels à la réplication cellulaire. Il est utilisé dans le mésothéliome pleural malin et dans le cancer bronchique non à petites cellules. Des études *in vitro* ont révélé que le pémétréxed agit comme un antifolate multi-cibles en inhibant la thymidylate synthétase, la dihydrofolate réductase et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase. Ces enzymes interviennent dans la biosynthèse de *novovo* de la thymidine et des nucléotides puriques et sont folates-dépendantes. Le transport du pémétréxed vers les cellules est assuré par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteuses de folates. Dès son entrée dans la cellule, il est converti par la folyl-polyglutamate synthétase en formes polyglutamates. (Figure 5) (77)

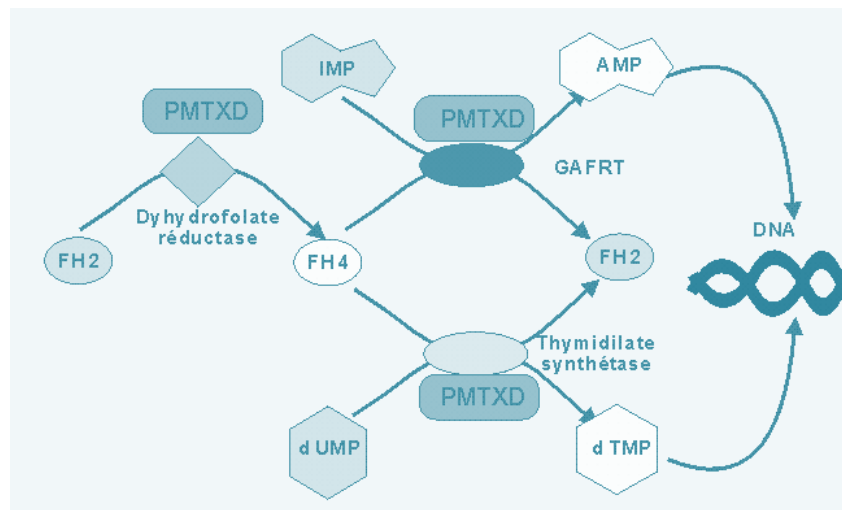


Figure 5 : Mécanisme d'action du pémétréxed (75)

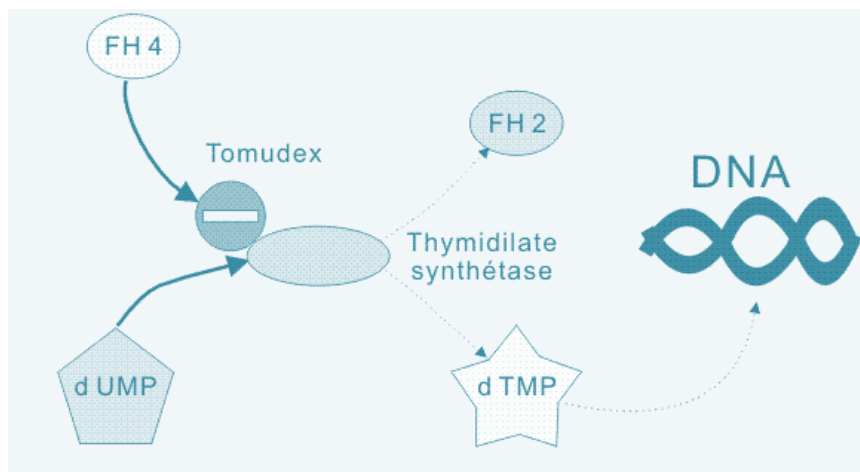
\*AMP = adenosine monophosphate, DNA = ADN, dTMP = desosythimidylate monophosphate, dUMP = desoxyuridylylate monophosphate, FH2 = dihydrofolate, FH4 = tétrahydrofolate, IMP = inosine monophosphate, PMTXD = pémétréxed

L'injection de pémétréxed à des souris en période de gestation a entraîné une diminution de la viabilité et du poids des *foetus*, une ossification incomplète du squelette et des fentes palatines. (77)

### Raltitrexed : Tomudex®

Le raltitrexed appartient à la famille des antimétabolites, c'est plus précisément un analogue de l'acide folique possédant une activité inhibitrice directe et spécifique à l'égard de la thymidilate-synthase. Cette action entraîne une fragmentation de l'ADN et la mort cellulaire. Le transport au sein des cellules se fait par l'intermédiaire d'un transporteur de l'acide folique sous forme réduite puis subit une polyglutamatation intense par l'enzyme folyl-

polyglutamate-synthétase. (Figure 6) Il est utilisé contre certaines formes de cancers colorectaux. (78)



**Figure 6 : Mécanisme d'action du raltitrexed (75)**

\*DNA = ADN, dTMP = desosythimidylate monophosphate, dUMP = desoxyuridylate monophosphate, FH2 = dihydrofolate, FH4 = tétrahydrofolate

La grossesse est déconseillée si l'un des partenaires est traité par le raltitrexed et également dans les 6 mois au moins qui suivent l'arrêt du traitement. Le raltitrexed entraîne une mortalité embryonnaire et des anomalies fœtales chez les rates en gestation. (78) Une étude menée par le Dr Dong en 2014 réalisée sur des souris gravides montre que l'injection de raltitrexed provoque chez les embryons des retards de croissance et des malformations craniofaciales. Ces anomalies seraient dues à des dommages dans l'ADN. (79) De ce fait il convient de mettre en garde le couple contre le risque de tératogénicité si la procréation s'obtempère avant.

## 9. Influences des maladies du tube digestif sur le statut en folates

Ces diverses maladies affectent le tube digestif et provoquent une malabsorption des folates au niveau de l'intestin. (80) Elles peuvent provoquer une augmentation des pertes digestives notamment en cas de complications. (81) Elles se doivent donc d'être connues par le pharmacien afin d'orienter au mieux la femme en période périconceptionnelle.

### Maladie coéliquaue

La maladie coéliquaue est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune occasionnée par la gliadine du gluten. Cette dernière représente un ensemble de protéines présentes dans le blé et plusieurs autres céréales du genre *triticum* ; elles sont pour la plupart monomériques. Il existe plusieurs tableaux de la maladie allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère. Les symptômes les plus courants sont des

douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un amaigrissement, des pathologies osseuses, de l'anémie et de la fatigue. (82) Elle provoque une atrophie villositaire qui occasionne une malabsorption des nutriments, en particulier du fer, du calcium et de l'acide folique. (83)

Les complications pouvant affecter la mère sont multiples, elles peuvent être d'ordre :

- Nutritionnelles avec de la dénutrition ou des carences vitaminiques,
- Hématologiques avec des anémies,
- Osseuses avec des ostéoporoses fracturaires,
- Gynécologiques avec des troubles de la reproduction,
- Cardiovasculaires avec des coronaropathies ou thromboses veineuses,
- Neurologiques avec des neuropathies périphériques,
- Digestives avec des colites microscopiques ou des sprues réfractaires
- Ou encore hépatiques avec des cytolyses et des cirrhoses.

La maladie cœliaque augmente le risque de développer des pathologies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou des thyroïdites ainsi que divers types de cancers comme ceux des voies digestives supérieures, des carcinomes hépatocellulaires ou encore des lymphomes. (75)

### Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La MDC est une inflammation persistante pouvant atteindre toutes les parois du tube digestif, de l'œsophage à l'anus. De manière générale, elle prédomine au niveau du côlon et de la partie terminale de l'intestin. Elle peut s'accompagner d'autres manifestations de type oculaire, articulaire ou encore cutané. (84)

La RCH est une maladie inflammatoire intestinale touchant le rectum et quelques fois de manière permanente tout ou une partie du côlon. Elle peut s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. (85)

Le niveau d'activité de la maladie lors de la conception est un facteur pronostique déterminant car celui-ci est corrélé avec le risque de poussée pendant la grossesse. Effectivement, si la conception se produit durant une période de phase active de la maladie, celle-ci demeurera active au cours de la grossesse chez 60 à 70 % des patientes, et deux tiers d'entre elles s'aggraveront. On retrouve un risque augmenté de thromboses veineuses et d'accouchements par césarienne. (86)

Le risque de prématurité et d'hypotrophie pour le *fœtus* est significativement augmenté et corrélé à l'activité de la MICI. On retrouve aussi des avortements spontanés plus importants durant le premier trimestre et certains syndromes malformatifs. (86)

### III. Pathologies fœtales de carence en folates

Les folates jouent un rôle prépondérant dans tous les tissus à renouvellement ou croissance rapide. Ainsi, chez l'embryon ou le *fœtus*, ils interviennent dans la multiplication cellulaire, dans l'augmentation de sa masse sanguine, dans sa croissance globale, dans son métabolisme cérébral et nerveux ainsi que dans la synthèse de ses neuromédiateurs. Par conséquent, plusieurs pathologies découlent de ces anomalies. (3,87)

#### 1. Anomalies de fermeture du tube neural

Les AFTN surviennent durant la troisième semaine de développement. Un défaut de fermeture du tube neural altère la différenciation du système nerveux central mais aussi l'induction des arcs vertébraux et peut entraîner un certain nombre d'anomalies du développement. Ces affections touchent généralement le neuropore crânial ou caudal, occasionnant des anomalies dans le système nerveux central au niveau des régions crâniale ou lombaire basse et sacrale. (88) Les AFTN regroupent les *spina bifida*, les encéphalocèles, l'anencéphalie, le cranioschisis et l'iniencephalie.

#### Spina bifida

Le *spina bifida* est le plus fréquent des défauts du tube neural. L'étiologie est multifactorielle mais des études montrent que ce risque peut être diminué par la prise d'acide folique avant et en tout début de grossesse. Cette malformation s'élève à 0,5 pour 1000 naissances en France. (89) On retrouve deux variantes qui sont le *spina bifida occulta* et le *spina bifida aperta*.

Le *spina bifida occulta* est une malformation fréquente et sans conséquence grave. Il s'agit, le plus souvent, d'une simple fissure de la colonne vertébrale, sans hernie de tissu nerveux et avec un revêtement cutané normal. Dans ce cas, aucun symptôme n'est notable et sa découverte se fait au décours d'une radiographie de la région lombaire basse. Parfois, le nouveau-né peut présenter une anomalie cutanée au niveau de la colonne vertébrale comme une fossette, une fistule, une déviation du pli fessier, ou encore une touffe de poils. Par la suite, des explorations radiologiques et urologiques sont engagées. Elles peuvent éventuellement être complétées par un scanner ou un examen par imagerie par résonance magnétique. Ceci afin de déceler une potentielle malformation sous-jacente exigeant une chirurgie. (87,90)

Le *spina bifida aperta* touche les vertèbres et parfois aussi la moelle épinière. Il désigne une ouverture postérieure des vertèbres associée à une atteinte plus ou moins marquée de la moelle épinière. Il peut se former une poche au niveau cutané de nature différente : le méningocèle qui ne contient que les méninges et le myélo-méningocèle qui contient en plus

la moelle. Il se situe le plus souvent dans la partie lombaire ou sacrée du rachis, sur deux à trois vertèbres, mais peut parfois s'étendre à plus. Cela peut alors entraîner des conséquences très handicapantes pour l'enfant à venir comme une paraplégie, une hydrocéphalie et une malformation appelée syndrome d'Arnold Chiari (position anormale de la partie constituée par la réunion du bulbe, et de la moelle épinière ainsi que du cervelet) ; une incontinence urinaire et anorectale. La lésion et l'étendue de celle-ci sont des facteurs déterminants de l'intensité de ces troubles. (87,89)

### Encéphalocèle

L'encéphalocèle se caractérise par une saillie d'une partie du cerveau hors de la boîte crânienne. (91) Dans un groupe varié d'anomalies où le tube neural ne se ferme pas, l'encéphale différencié et les méninges peuvent faire hernie à travers une absence d'ossification au niveau d'un endroit du crâne, on appelle alors cette pathologie le méningo-encéphalocèle. (88) Il existe une autre variante de l'encéphalocèle appelé le méningo-hydro-encéphalocèle qui se caractérise par une sortie de la citerne ventriculaire hors du crâne avec du tissu nerveux et des méninges. (88)

### Anencéphalie

L'anencéphalie est caractérisée par l'absence totale ou partielle de voûte crânienne et de cuir chevelu. Le cerveau est absent ou se présente sous la forme d'une masse de taille réduite. Dans la plupart des cas, le *foetus* ne survit pas et les enfants sont morts nés. Toutefois, de rares cas témoignent de la survie de ces enfants allant de quelques heures à quelques jours. Certains facteurs de risques ont été retrouvés, comme un déficit en acide folique, en zinc ainsi que l'obésité maternelle. Le diagnostic prénatal se fait durant le 1<sup>er</sup> trimestre devant l'absence de visibilité de la voûte crânienne via une échographie. Sa prévalence à la naissance est comprise entre 1 cas pour 5 000 et 1 cas pour 2 000. On observe une répartition géographique hétérogène des prévalences à la naissance : elles sont plus élevées dans les îles britanniques, en Chine, au Mexique et en Turquie. Cette répartition géographique de prévalence est imputable à des patrimoines génétiques variables selon les populations, ainsi qu'à des habitudes alimentaires différentes. (92)

### Cranioschisis

Le craniorachisis est la forme la plus sévère et la plus grave des AFTN. Dans sa forme complète il combine anencéphalie et spina bifida total et a pour conséquence la mort de l'enfant. (93)

### Inienéphalie

L'inienéphalie est une malformation rare de la charnière cervico-occipitale. Les signes caractéristiques sont l'élargissement du trou occipital, l'absence partielle ou totale des

vertèbres cervicales et thoraciques, la rétroflexion de la colonne cervicale et de la tête avec une absence caractéristique de cou. Les malformations associées touchent essentiellement le système nerveux (anencéphalie et spina bifida) mais aussi le système gastro-intestinal (omphalocèle) ou cardiaque. Cette forme d'AFTN est grave et dans la majorité des cas, elle est létale. L'incidence globale est estimée entre 1 pour 1000 et 1 pour 100 000 naissances selon les régions géographiques dont les *foetus* féminins sont plus touchés. (94)

## 2. Faibles réserves en folates chez le nourrisson et autisme

Pendant la grossesse, des auto-anticorps anti-récepteur alpha des folates (FRA) d'origine maternelle seraient susceptible de bloquer le transfert des folates vers le *foetus*, augmentant ainsi le risque d'AFTN. Ce mécanisme est aussi associé à l'émergence du syndrome du déficit cérébral en folates dans l'enfance, qui se manifeste par un autisme fonctionnel avec des déficiences neurologiques. (95) L'autisme est un trouble neurodéveloppemental qui se caractérise par des déficiences en matière de relations sociales et de communication. On observe aussi des comportements répétitifs et stéréotypés. Comme le montre des études récentes, on retrouve l'autisme chez 1 enfant sur 500. Il serait quatre fois plus fréquent chez les enfants de sexe masculin que féminin. Les troubles de développement débutent généralement avant l'âge de trois ans. Le langage est souvent retardé ou absent. Les sujets atteints présentent souvent un déficit intellectuel, d'autres peuvent être épileptiques. (96)

Les recherches actuelles tendent à démontrer que l'autisme serait dû à des facteurs génétiques à 15 % contre 85 % de causes inconnues. Les chercheurs estiment que divers facteurs environnementaux pourraient entrer en ligne de compte. De plus, ils supposent que des carences alimentaires pourraient faire parties des étiologies. Afin de démontrer cette hypothèse, les chercheurs norvégiens ont étudié une population de 85 176 enfants nés de mères ayant pris de l'acide folique dès quatre semaines avant la conception et huit semaines après (soit 61 042 mères) avec en face une population de mères n'ayant pas eu de supplémentation en acide folique (24 134 mères). La proportion d'entre eux souffrant de troubles autistiques atteignait 0,10 % (64 enfants) dans le premier cas, et 0,21 % dans le second cas (50 enfants). Autrement dit, la prise d'acide folique durant douze semaines divise par deux le risque de donner le jour à un enfant autiste. Une étude faite en Californie entre janvier 2003 et décembre 2009, parue en juillet 2011 dans la revue *Epidemiology*, aboutissait à des résultats similaires sur les liens entre acide folique et autisme, mais l'étude portait sur un nombre de familles plus restreint. (97) Les recommandations concernant l'acide folique ont été suivies par une partie des mères en devenir participant à l'étude *Mother and Child Cohort* et en 2012, le suivi de leurs enfants démontrait que le risque



d'autisme avait été réduit de 40% par rapport à ceux dont la mère n'avait pas été supplémentée en acide folique. (98)

A ce jour, aucun traitement efficace n'a été trouvé, ce qui fait de l'étiologie potentielle l'une des pistes étudiées par les chercheurs. Pour l'instant, la prise en charge est symptomatique et rééducative ; elle doit être adaptée aux besoins de l'enfant. De plus, l'intervention éducative précoce améliore considérablement le pronostic. (96)

Pour l'instant, le lien entre la manifestation de troubles autistiques et l'action de l'acide folique n'est pas encore précisément établi. Ce qui est connu, c'est qu'elle joue un rôle essentiel dans la division cellulaire et que l'autisme peut ainsi se développer à cause d'une mauvaise fermeture du tube neural présent dans le cerveau. (98)

## IV. Conclusion

Nous avons pu étudier dans cette partie les carences en folates dans la population générale pour se limiter ensuite à celles concernant la femme enceinte. Ceci nous a permis de connaître les différentes manifestations cliniques hématologiques, générales et neurologiques auxquelles nous pouvons être confrontés qui sont :

- l'anémie macrocytaire carentielle au décours d'un bilan biologique ou en observant les symptômes associés (pâleur de la peau et des muqueuses ou une fatigue),
- une diarrhée persistante à court terme,
- des cancers colorectaux dont des études plus poussées sont à réaliser pour prouver l'effet protecteur ou néfaste de l'acide folique,
- des pathologies ischémiques à long terme induites par l'accumulation de l'homocystéine dans les cellules endothéliales,
- la dépression et les troubles associés, ainsi que les troubles cognitifs dont des études plus poussées sont à réaliser pour prouver l'imputabilité d'une carence en folates.

Nous avons ensuite examiné les différentes étiologies d'une carence en folates accentuée durant la grossesse ou l'effet bénéfique d'une supplémentation en acide folique dans ces cas précis que sont l'alcool, les antiépileptiques, le tabac, les oestroprogestatifs, le diabète de type 1, la mutation C677T MTHFR, l'obésité, les TCA, les antifoliques et les maladies du tube digestif. Toutes ces pathologies doivent être connues du pharmacien d'officine afin de procéder à une prise en charge spécifique et adapté par celui-ci. Enfin, nous avons développé les pathologies fœtales spécifiques d'une carence en folates que sont les AFTN (le *spina bifida*, les encéphalocèles, l'anencéphalie, le craniorachisis et l'iniencéphalie) et un autre syndrome qui pourrait lui aussi en découler via des FRA : l'autisme.

---

ETAT DES LIEUX SUR LES  
CONNAISSANCES CONCERNANT  
L'ACIDE FOLIQUE ET PRISE EN  
CHARGE DE LA FEMME EN  
PERIODE  
PERICONCEPTIONNELLE A  
L'OFFICINE

---

## I. Circonstances de prescription de l'acide folique

### 1. Populations cibles physiologiques

Lorsqu'une femme a une alimentation variée et équilibrée, il n'est pas obligatoire de la supplémenter en vitamines et oligoéléments. Effectivement, la femme augmente d'elle-même sa ration alimentaire, ce qui permet une couverture suffisante des besoins nutritionnels permettant à la grossesse de se dérouler de manière normale. Cependant, la prescription de compléments alimentaires peut être avantageuse afin de prévenir de potentielles carences pouvant avoir des conséquences tragiques, particulièrement chez certaines femmes dites « à risque » sans problème de santé particulier a contrario de celles vues précédemment ; elles peuvent concerner :

- Les grossesses multiples ou rapprochées ;
- Les femmes multipares ;
- Les femmes vivant dans de mauvaises conditions socio-économiques ;
- Les femmes souhaitant allaiter. (99)

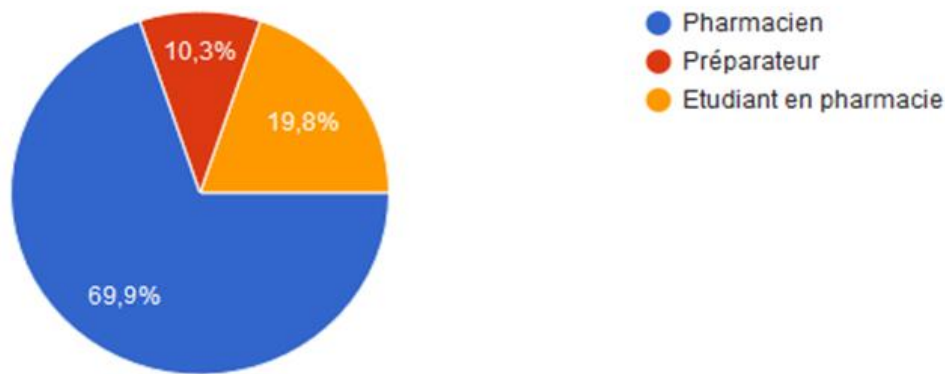
### 2. Méconnaissance des recommandations concernant l'acide folique

#### Méconnaissance de l'acide folique par la population

Une récente étude menée dans vingt pharmacies de Haute-Garonne démontrait l'insuffisance des connaissances du grand public concernant l'acide folique. Les questionnaires ont été soumis à des femmes entre 20 et 35 ans et l'étude s'est déroulée sur un mois. Les résultats ont montré qu'un tiers des femmes interrogées ne connaissaient pas l'existence de l'acide folique et pour celles connaissant son existence la grande majorité ne connaissait pas ses bénéfices. (100) Le pharmacien a de ce fait un réel rôle d'informateur et d'éducateur à jouer auprès des femmes en période périconceptionnelle.

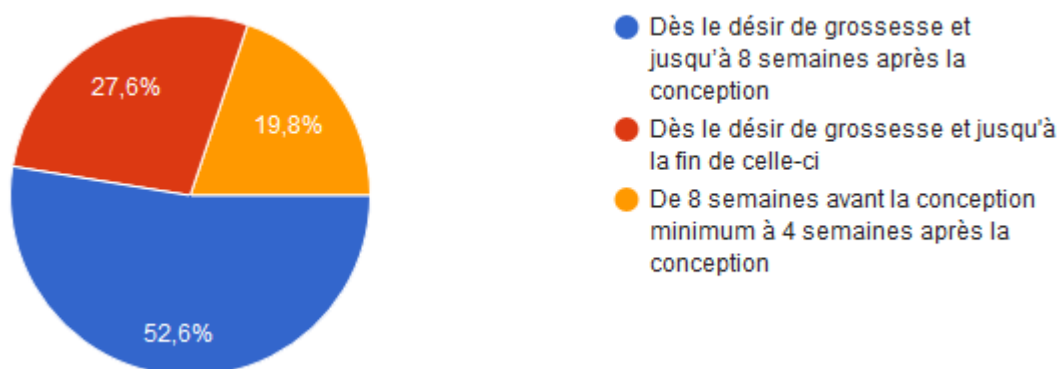
#### Méconnaissance de l'acide folique par les pharmaciens

Nous avons réalisé une étude sur la connaissance de la prescription de l'acide folique dans le cadre de l'OTC. (Annexe n°1) Cette étude s'est déroulée de décembre 2016 à février 2017 et visait l'intégralité de l'équipe officinale autorisée à délivrer au comptoir. Nous avons obtenu 117 réponses en tout, dont une n'était pas exploitable, 69.9 % des répondants sont des pharmaciens, 19.8 % sont des étudiants en pharmacie et enfin 10.3 % sont des préparateurs en pharmacie. (Figure 7)



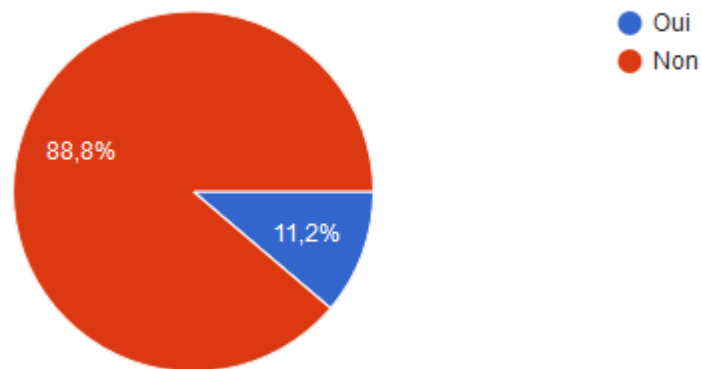
**Figure 7 : Statut des répondants au sein de l'officine**

Concernant les bornes de prescription de l'acide folique, un peu plus de la moitié des répondants connaissent les recommandations de la haute autorité de santé (HAS). Après avoir analysé chaque réponse, il apparaît que 63.0 % des pharmaciens, 30.4 % des préparateurs et 25 % des étudiants en pharmacie (52.6% des répondants) connaissent les bonnes bornes de prescription de l'acide folique qui sont en pratique : dès le désir de grossesse et jusqu'à 8 semaines après la conception. (Figure 8)



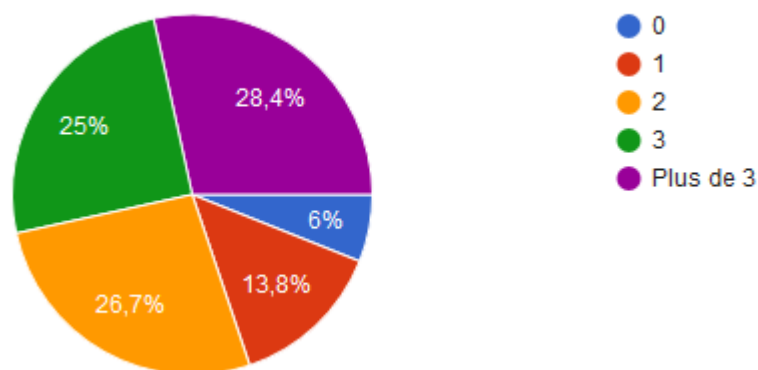
**Figure 8 : Connaissance des répondants sur les bornes de prescription de l'acide folique**

A propos de la prescription systématique et spontanée de l'acide folique concernant des femmes évoquant un désir de grossesse au comptoir ou achetant un test de grossesse, seulement 11.2 % de l'équipe officinale l'effectue. Selon cette étude ce sont les préparateurs qui proposent le plus l'acide folique au comptoir avec 16.6 % contre 11.1 % pour les pharmaciens et seulement 8.7 % pour les étudiants en pharmacie. Bien entendu, cette analyse est à prendre avec parcimonie devant le faible nombre de préparateurs ayant répondu au questionnaire. (Figure 9)



**Figure 9 : Proposition systématique de l'acide folique aux femmes en période périconceptionnelle**

Au sujet de la connaissance d'un nombre suffisant de compléments alimentaires contenant de l'acide folique, seulement 19.8 % de l'équipe officinale connaît 1 ou moins de 1 complément alimentaire, la plupart sont des étudiants en pharmacie à 56.5 % ensuite viennent les préparateurs à 25 % et les pharmaciens à 8.6 %. La connaissance de la parapharmacie s'acquiert souvent au cours de l'exercice officinal, ce qui peut expliquer le faible taux obtenu pour les étudiants en pharmacie. (Figure 10)



**Figure 10 : Connaissance des compléments alimentaires par l'équipe officinale**

Au sujet des situations à risque de carence, l'équipe officinale identifie bien trois des causes majeures de déficit en folates qui sont l'alcool à 80.9 %, les TCA à 85.2 %, la maladie cœliaque et les MICI à 74,8 %. Le tabac est identifié par 52.2 % des membres de l'équipe officinale comme cause potentielle de déficit en folates. Toutefois, seulement 13.9 % de l'équipe officinale sait que les malformations induites par le diabète de type 1 peuvent être réduites par la prise d'acide folique et 29.6 % que le surpoids et l'obésité sont eux aussi des facteurs de risque. Enfin, 13 % de l'équipe officinale analyse le diabète de type 2 comme l'une des causes potentielles alors qu'il n'en fait pas parti. (Figure 11)

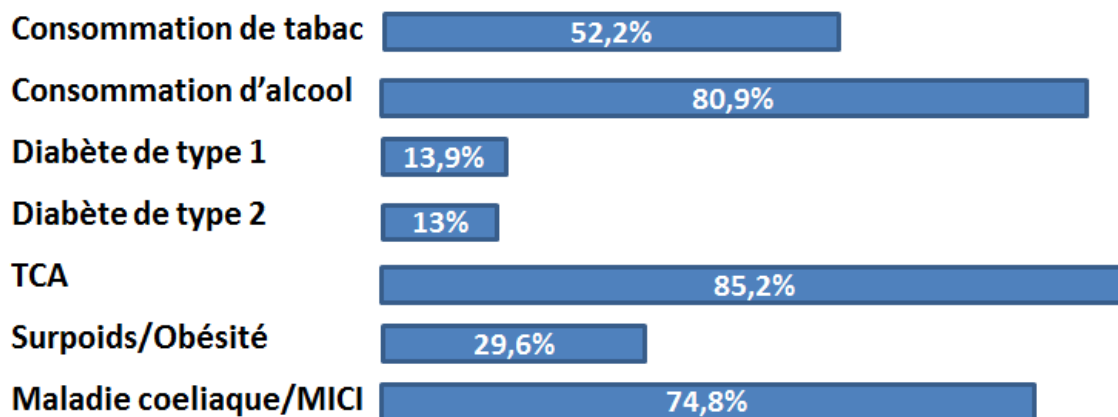


Figure 11 : Connaissance des situations à risque de carence en folates par l'équipe officinale

Concernant les traitements à risque, 79.6 % de l'équipe officinale identifie les antifoliques ; 56.6 % reconnaît les antiépileptiques et seulement 24.8 % désignent les oestroprogestatifs. 16.8 % de l'équipe officinale analyse les progestatifs comme potentiellement responsable d'une carence en folates alors qu'elle n'en est pas une. (Figure 12)

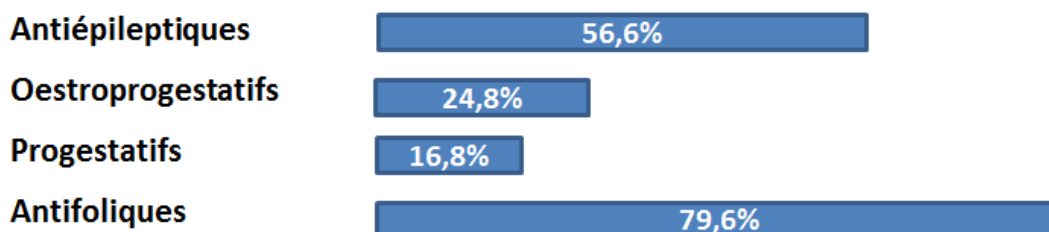


Figure 12 : Connaissance des traitements à risque de carence en folates par l'équipe officinale

Les manifestations cliniques de la carence en acide folique qui sont l'anémie macrocytaire carencielle et la diarrhée sont connues respectivement à 87% et 22.2%. (Figure 13)

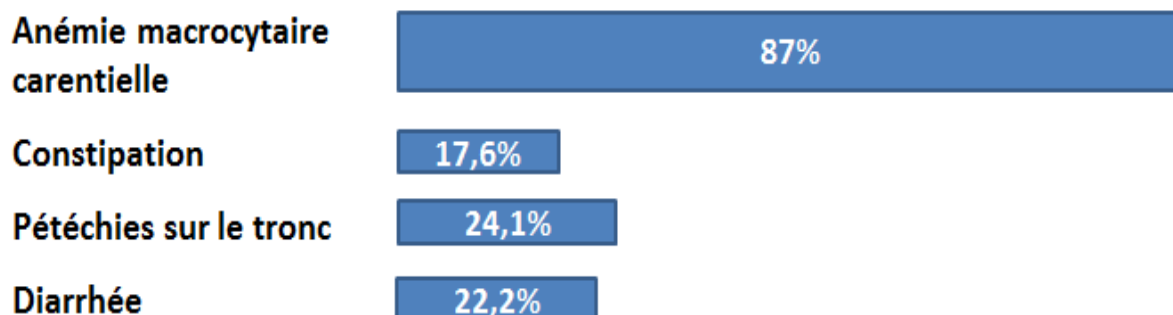


Figure 13 : Connaissance des manifestations cliniques de la carence en folates par l'équipe officinale

Les pathologies fœtales pouvant être consécutives à une carence en folates sont encore mal connues, en effet même si 92 % analysent le spina bifida comme l'une d'elle, seulement 22.3 % savent que l'encéphalocèle peut en être une. Seulement 27.7 % sait pour l'anencéphalie, 12.5 % pour le craniorachisis, et 15.2 % pour l'iniencéphalie. (Figure 14)

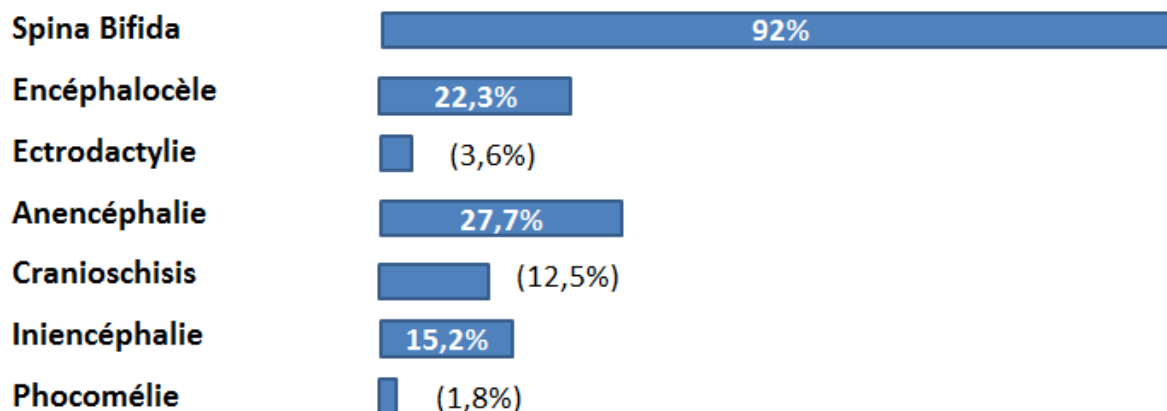


Figure 14 : Connaissance des pathologies consécutives à une carence en folates par l'équipe officinale

En conclusion, l'équipe officinale doit acquérir des réflexes au comptoir concernant la prescription spontanée et systématique de l'acide folique lorsque la femme évoque son désir de grossesse au comptoir. En effet, les différents membres de l'équipe officinale sont encore trop peu nombreux à proposer systématiquement la supplémentation en acide folique. Ils devront absolument délivrer l'acide folique dès le désir de grossesse et jusque 8 semaines après la conception en rappelant à la patiente que cette molécule peut être prescrite par n'importe quel médecin, pas uniquement par le gynécologue, et qu'elle peut l'obtenir sans ordonnance dans n'importe quelle pharmacie. Toutefois, il convient de rappeler à l'équipe officinale les situations et les traitements à risque de carence qui restent assez mal connus et qui peuvent orienter vers une prise en charge un peu différente que nous verrons dans la suite de notre travail. La manifestation principale de la carence en acide folique est cependant bien connue du monde officinal. Enfin, les défauts de fermeture du tube neural sont trop souvent cantonnés uniquement au *spina bifida*, il convient de rappeler à l'équipe officinale que d'autres pathologies plus graves et parfois létales peuvent découler de cette carence en folates.



## II. Enrichissement de la nourriture en acide folique

L'enrichissement de la nourriture en acide folique est un sujet très débattu au niveau français. Il consiste à enrichir notamment les farines et les céréales présentes sur le marché. Cette méthode permettrait de réduire le risque d'AFTN chez des femmes dont les grossesses n'auraient pas été programmées. Cependant, une émission de réserves bloque cette méthode puisque diverses études montrent qu'elle pourrait masquer un déficit en vitamine B12 par une correction partielle de l'anémie associée. De plus, une augmentation du risque de cancer du côlon, du rectum, du sein et une détérioration cognitive chez certaines personnes âgées déficitaires en vitamines B12 ont aussi été documentées.

### 1. Masquage d'un déficit en vitamine B12

L'étude menée par Morris et al dans une population âgée de plus de 65 ans a montré que des apports élevés en folates pouvaient accélérer le déclin cognitif chez ces personnes. (101,102) Elle montre aussi que cette dégradation est moins importante chez ceux consommant en parallèle des suppléments de vitamine B12. Une autre étude réalisée sur un groupe de plus de 1500 personnes d'origine nord-américaine de 1999 à 2002 montrait un pourcentage important de ces sujets avec un statut en folates plasmatiques élevé, en effet, chez ceux ayant un statut en vitamine B12 normal, les fonctions cognitives étaient correctes mais pour ceux ayant un statut déficitaire, les fonctions cognitives étaient dégradées. (102,103)

### 2. Risque de développement de cancers

Une étude réalisée aux Etats-Unis concernant le dépistage de différents cancers sur une population de femmes comptant 25 400 personnes âgées de 55 à 74 ans a montré une augmentation de 20 % du risque de développer un cancer du sein lorsque celles-ci consommaient des suppléments d'acide folique à 400 µg par jour ou plus. (102,104)

Une étude suédoise publiée en 2006 regroupant 85 000 sujets, a montré que le risque de cancer colorectal était plus faible chez des sujets ayant des taux de folates sériques abaissés. La courbe de risque établie en fonction de la folatémie était une courbe en cloche mais celle-ci devenait linéaire quand les auteurs restreignaient leur évaluation aux sujets suivis depuis plus de 4,2 ans.(102,105) Une autre étude interventionnelle, multicentrique et randomisée réalisée sur plus de 1000 sujets avec des antécédents d'adénomes rectaux montrait un taux d'apparition d'adénomes augmenté lorsque la prise d'acide folique s'élevait à 1 mg par jour. (102,106)

Toutefois plusieurs autres études nuancent ces conclusions en particulier celle de Kim et al qui montre que les conditions dans lesquelles interviennent ces restrictions ou ces supplémentations influencent les résultats.(102,107) L'aggravation ou la protection dépend aussi du moment où l'on opère de telles actions. Ainsi, celle-ci fait intervenir la notion de foyers néoplasiques microscopiques déjà présents durant la supplémentation qui exacerbent le risque de cancérogenèse au lieu de l'inhiber. En effet, nous avons pu voir précédemment que les folates étaient impliquées dans la synthèse et la réplication de l'ADN, on peut donc comprendre qu'ils puissent intervenir dans la croissance tumorale. (102)

### 3. Enrichissement de l'alimentation en acide folique au niveau national

Des études menées aux États-Unis, au Canada et au Chili ont établi respectivement des baisses, de 26 %, 42 % et 40 %, dans la fréquence des naissances de nouveau-nés présentant des anomalies du tube neural après la mise en place de réglementations nationales imposant l'enrichissement de la farine de blé en acide folique. Par ailleurs, ces études ont mis en lumière une diminution d'autres malformations, d'accidents vasculaires cérébraux et coronariens dans les populations plus âgées. Ces pays sont arrivés à la conclusion que l'enrichissement des farines de blé et de maïs en acide folique augmente les apports en folates pour les femmes et peut réduire le risque d'anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. (102,108)

### 4. Discussion autour de l'enrichissement des farines de blé et de maïs

Devant les études réalisées ces dernières années, il semble préférable pour l'organisation mondiale de la santé de déconseiller en l'état actuel des connaissances un enrichissement des farines en acide folique concernant l'ensemble de la population. (108) Il faudrait pour éclaircir ce point des études sur des groupes représentatifs de la population dans un pays. Par ailleurs, il faudrait s'enquérir de données fiables concernant le type et les quantités adéquates de micronutriments à ajouter. Ceci après avoir étudié plusieurs facteurs comme les besoins et les carences nutritionnels de la population, la consommation habituelle de farine pouvant être enrichie, les effets des nutriments ajoutés sur les propriétés physiques et organoleptiques de la farine et des produits dérivés, l'enrichissement d'autres denrées alimentaires ; et les coûts.

Il semble plus opportun de former les professionnels de santé et ainsi d'améliorer l'observance des patientes que de courir des risques inutiles face aux multiples études mettant en garde vis-à-vis des risques potentiels liés aux apports élevés en folates de manière prolongée.

### III. Impact sur la fertilité

#### 1. Données expérimentales animales actuelles sur la fertilité

Les études actuelles portent principalement sur l'administration de régimes carencés et sur l'inactivation de certains gènes codant pour des enzymes telles que la *MTHFR*. Certaines études faites chez des rats carencés ont montré que l'ovulation pouvait être bloquée chez les femelles et que la spermatogenèse pouvait être diminuée chez les mâles. Des femelles hamster ayant subi un régime dépourvu de folates durant 16 semaines sont devenues stériles. Il a été démontré que l'usage d'inhibiteurs de la DHFR entraîne une diminution de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes chez le rat et la souris. De plus d'autres études menées ont démontré que cette carence pouvait avoir un retour négatif sur la croissance *in utero* du *fœtus* et une surmortalité périnatale. (109)

Chez l'animal de sexe masculin, des études ont été réalisées via l'inactivation du gène *MTHFR* entraînant une hyperhomocystéinémie et une infertilité se traduisant par des troubles de la spermatogenèse. Des protéines de transport des folates ont été mises en évidence dans le liquide séminal et pourraient avoir un rôle dans l'internalisation des folates à ce niveau. Par conséquent, elles pourraient affecter la production et la qualité des spermatozoïdes. (109)

#### 2. Impact du surpoids et de l'obésité sur la fertilité

Le surpoids et l'obésité féminine sont liés à une diminution de la fertilité et une augmentation du risque d'avortement spontané précoce. On ne connaît pas encore exactement les mécanismes expliquant ces perturbations mais ils pourraient induire une carence en folates. On associe souvent l'obésité abdominale à un déséquilibre des fonctions hormonales neuroendocrines et ovariennes induisant une hyperandrogénie relative et fonctionnelle, à l'origine de troubles du cycle menstruel (aménorrhées, cycles irréguliers, anovulation). (69)

#### 3. Impact du syndrome des ovaires polykystiques sur la fertilité

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), aussi appelé syndrome de Stein-Leventhal, est un trouble hormonal touchant entre 6 et 10 % de la population féminine. L'apparition des symptômes est variable, certaines femmes les voient apparaître dès le début de leur cycle menstruel, d'autres ne les voient apparaître qu'à la vingtaine ou la trentaine. Ce syndrome se caractérise par une augmentation anormale de la production d'androgènes au niveau des ovaires. Ces hormones perturbent la production des ovules en

les transformant en kystes au moment de l'ovulation. (110) Des études ont conclu que les taux circulants d'homocystéine étaient plus élevés chez les femmes atteintes de SOPK. Toutefois, il a été démontré que la prise d'agents insulino-sensibilisants proposés afin d'améliorer la réponse ovarienne à la stimulation entraîne une élévation supplémentaire de l'homocystéinémie malgré la réduction de l'insulinorésistance, élément qui peut être compensé par une supplémentation en acide folique. (109)

## IV. Prise en charge de la patiente en fonction des situations à risque de carence à l'officine

### 1. Prise en charge de la patiente alcoolo-dépendante

Afin d'éviter ou d'atténuer la consommation d'alcool durant la grossesse il convient de dépister les personnes à risque et de les orienter vers des structures spécialisées et adaptées. Outre le risque de carence en folates qui entraînent diverses pathologies chez le *foetus*, les répercussions cliniques d'une alcoolisation foétale englobent des pathologies plus ou moins graves comprenant des difficultés d'apprentissage, des troubles dans les facultés d'adaptation et dans les conduites sociales, et le SAF. (24) L'évocation de la consommation d'alcool doit se faire dans deux types de situations : lorsque la femme en âge de procréer évoque un désir de grossesse et lorsque cette dernière est déjà en route. Cette évocation peut se faire au décours de l'achat d'un test de grossesse, de vitamines, lors de la délivrance de médicaments en rapport avec la grossesse ou lors d'entretiens jeunes mamans réalisés à l'officine. Dans les deux cas, elle doit se faire le plus précocement possible.

#### Notion de consommation à risque de la mère au cours de la grossesse

L'entretien avec la patiente reste la méthode la plus efficace. Les questions doivent être simples, claires, ouvertes et ne contenir aucune connotation morale qui pourrait l'obliger à cacher ou sous-estimer sa consommation. (111)

Avant de commencer un entretien, il convient au pharmacien d'avoir quelques notions de base afin de mieux interpréter la situation. La consommation d'alcool est exprimée en grammes d'alcool pur ou en nombre de verres standard ou encore d'unité standard d'alcool. En France, un verre standard correspond à 10 g d'alcool pur correspondant à :

- 10 cl de vin (ou de champagne) à 12 °
- 7 cl d'apéritif (vin cuit) à 18 °
- 25 cl de bière ou de cidre ou de soda alcoolisé à 5 °
- 3 cl de whisky ou de pastis ou de digestif ou d'autre alcool fort à 40 °
- 2,5 cl de boisson plus fortement alcoolisée à 45 ° (112)

La consommation est dite « à risque » lorsque l'habitude de consommer de l'alcool peut retentir sur la santé, physique et/ou psychique, et/ou avoir des répercussions dans le domaine social ou relationnel. On parle alors de dommages physiques, psychiques ou sociaux. La consommation est dite « nocive » quand elle s'accompagne de dommages physiques, psychiques ou sociaux. L'abstinence complète de consommation d'alcool se caractérise par une consommation nulle. La dépendance à l'alcool est définie par la

perte de contrôle de sa consommation d'alcool quand 2 des points suivants sont présents : tolérance accrue, syndrome de sevrage en cas de diminution ou d'arrêt de la consommation, persistance de la consommation malgré les conséquences et les conseils, obsession vis-à-vis de l'alcool, désir puissant ou compulsif de consommer de l'alcool. (112)

### Outils mis à disposition du pharmacien pour repérer et évaluer la consommation

#### *Questionnaire AUDIT adapté à la femme enceinte*

On peut utiliser le questionnaire « *alcohol use disorders test* » dit AUDIT adapté à la femme enceinte afin d'évaluer sa dépendance et faire le test classique pour les femmes en âge de procréer. (Annexe n°2) Ce test évalue tout d'abord la consommation avant la grossesse, puis il évalue la consommation depuis l'annonce de la grossesse. Une fois les informations requises, le pharmacien peut interpréter les réponses données par la patiente :

- Pour les questions à 5 modalités de réponses (1 à 8), les réponses sont cotées de 0 à 4 : 0-1-2-3-4
- Pour les questions à 3 modalités de réponses (9 et 10), les réponses sont cotées de 0 à 4 : 0-2-4

Il faut ensuite calculer le score en additionnant les totaux obtenus :

- Si le score est inférieur à 6, le risque est nul ou faible ;
- Si le score est entre 6 et 12 : la consommation est dite à risque ou à problème mais sans dépendance
- Si le score est supérieur à 12 : la patiente est dépendante

Il est important de notifier que les questions 9 et 10 permettent de repérer les patientes qui ont eu dans le passé un trouble du contrôle de la consommation, et il est important d'en tenir compte dans les conseils qui suivent. Les questions 11 à 13 permettent d'évaluer le risque pour l'embryon ou le *foetus*. Le risque d'alcoolisme fœtal ne peut être nul que si la patiente est abstinente à 100 %. Les questions 11 et 12 permettent d'évaluer le risque lié à une consommation habituelle, et la question 13 celui lié aux alcoolisations massives dites « *binge drinking* » ou cuites. (24)

#### *Le questionnaire de dépistage FACE*

Le questionnaire de dépistage « *fast alcohol consumption evaluation* » dit FACE est notamment utilisé lors d'interventions alcoolémiques brèves. (Annexe n°3) Il est plus court que le questionnaire AUDIT mais n'est pas aussi précis que ce dernier. Dans un premier temps, il permet d'évaluer la consommation de la patiente au cours des douze derniers mois. Dans un second temps, il permet d'évaluer la consommation de la patiente au cours de sa

vie. Une fois les informations requises, le pharmacien peut interpréter les réponses données par la patiente :

- Pour les questions à 5 modalités de réponses (1 et 2), les réponses sont cotées de 0 à 4 : 0-1-2-3-4
- Pour les questions à 2 modalités de réponses (3 à 5), les réponses sont cotées 0 ou 4 : 0-4

Il faut ensuite calculer le score en additionnant les totaux obtenus :

- Si le score est inférieur à 4 : le risque est nul ou faible ;
- Si le score est entre 4 et 8 : la consommation est dite excessive
- Si le score est supérieur à 8 : la patiente est dépendante. (111)

#### *Questionnaire de dépistage T-ACE*

Le questionnaire « *tolerance, annoy, cut down, eye opener* » a été réalisé spécifiquement pour la pratique obstétricale, il permet de se renseigner indirectement sur la consommation d'alcool puisqu'il s'enquiert de la tolérance aux effets de l'alcool, des conséquences psychologiques et de l'avis de l'entourage concernant cette consommation.

*T) Combien de verres d'alcool consommez-vous avant d'en ressentir l'effet ?*

*A) Vous est-il arrivé d'être agacée quand quelqu'un vous a dit que vous devriez diminuer votre consommation d'alcool ?*

*C) Avez-vous déjà pensé que vous devriez diminuer votre consommation ?*

*E) Vous arrive-t-il de boire au réveil pour vous aider à démarrer ou à vous remettre des conséquences d'une soirée trop arrosée ?*

Une fois les informations requises, le pharmacien peut interpréter les réponses données par la patiente :

- T : 2 points s'il faut plus de 2 verres pour que la patiente atteigne un état « euphorique » ;
- A, C, E : 1 point pour chaque réponse « oui »

Un total de 2 points ou plus indique que la femme a probablement un problème d'alcool (un diagnostic exige une évaluation plus approfondie). (111)

#### **Mise en garde sur les risques fœtaux**

Il conviendra d'informer la femme sur les risques fœtaux qui concernent en plus de ceux vus précédemment, les avortements spontanés, les retards de croissance intra-utérins, les anomalies craniofaciales, les malformations cardiovasculaires, cérébrales, squelettiques et urogénitales ainsi que des anomalies neurocomportementales. (113)

### Orientation vers des structures spécialisées

Les situations à risque doivent être inscrites dans un dispositif s'appuyant sur un partenariat entre les différents acteurs du projet de soins et ceux du projet de vie. La continuité de l'accompagnement est une source primaire de réussite et d'efficacité. Souvent un professionnel de santé de proximité est désigné comme référent du projet de soins à long terme, ainsi qu'un professionnel référent spécialiste des situations « grossesse et alcool » et, selon la situation de la femme et ses souhaits, une personne de confiance de proximité issue de l'entourage peut aussi être choisie. (111)

### Prescription de l'acide folique

Selon le RCP de l'acide folique, il faut le délivrer dosé à 5 mg en cas d'éthylisme chronique. (114) Ceci entre dans le cadre dans la prise en charge multidisciplinaire.

## 2. Prise en charge de la patiente épileptique

Le rôle du pharmacien d'officine est avant tout celui de conseiller ; il ne modifiera en rien le traitement entrepris par le médecin référent. Il convient d'aborder le thème de la grossesse avec une patiente épileptique en âge de procréer même si celle-ci n'exprime pas encore son désir de grossesse afin de pouvoir programmer sereinement cet événement.

### Risques de l'arrêt du traitement antiépileptique

Il convient de renseigner la femme sur les risques inhérents à l'arrêt du traitement sans avis médical préalable. Si celui-ci est mal contrôlé, de nouvelles crises peuvent apparaître et avoir des conséquences délétères sur le *foetus*. Nous notons un risque accru d'hypoxie fœtale et d'acidose lors des crises généralisées et des complications fœtales majeures comme la mort *in utero*, des hémorragies intracrâniennes et des bradycardies transitoires. (115)

### Adaptation du traitement antiépileptique par le médecin, rôle de conseil du pharmacien d'officine

En période préconceptionnelle, le médecin réévalue avec la patiente le besoin ou non de continuer un traitement antiépileptique ou l'adaptation de celui-ci si l'arrêt ne peut être envisagé. Pour l'arrêt effectif du traitement il faudra compter au minimum 6 mois entre l'arrêt et la grossesse. (25,27)

L'adaptation se fait alors selon certaines règles comme :

- La réduction maximale du nombre d'antiépileptiques prescrits avec une monothérapie ou une bithérapie,
- La commutation d'une molécule à fort potentiel tératogène contre une de plus faible potentiel,



- La baisse des posologies effectives (29),
- Une préférence pour les formes à libération prolongée ou une augmentation du nombre de prises pour éviter les pics. (27)

Lorsque la grossesse est déjà déclarée, dans la majorité des cas, le médecin conseillera de simplifier le traitement en place avec une diminution de posologie ; l'arrêt d'un médicament étant à considérer en dernier recours. Cependant, le chevauchement de deux molécules augmentant le risque tératogène il est déconseillé de faire une commutation de molécules durant la grossesse. (29)

### Surveillance de la femme enceinte épileptique

Les facteurs pharmacocinétiques sont modifiés durant la grossesse ; en effet on observe des variations dans les taux plasmatiques. Ils sont liés à l'augmentation du volume de distribution, à la diminution de l'absorption, à l'accroissement potentiel de la dégradation hépatique et de l'élimination rénale. Enfin, ils sont liés à la prise de poids éventuelle de la femme enceinte. Ces modifications imposent des dosages plasmatiques répétés et réguliers des MAE. Un suivi obstétrical renforcé avec une pratique d'échographies régulières est également recommandé. (29) Dans le cas d'une malformation avérée, il pourra être proposé à la femme enceinte une interruption médicale de grossesse. (33)

### Prescription de l'acide folique

La prescription préconceptionnelle d'acide folique à la dose de 5 mg par jour doit être débutée dès le désir de grossesse en précisant aux patientes que le risque zéro n'existe pas dans ce cas précis. (114) Ceci entre dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire.

## 3. Prise en charge de la patiente fumeuse

Peu importe quand survient l'arrêt du tabac, il est immédiatement bénéfique pour l'enfant à naître et sa mère. Dans le meilleur des cas, il interviendra le plus tôt possible, c'est-à-dire avant même que la grossesse ne soit entamée. Le pharmacien d'officine a pour rôle de délivrer un message précis et clair qui est l'arrêt total du tabac tout en évitant de culpabiliser les femmes présentant des difficultés à arrêter ou poursuivant leur tabagisme. (116)

### Bilan préalable

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans l'arrêt du tabac, tout d'abord en posant systématiquement les questions « Fumez-vous ? » puis « Envisagez-vous d'arrêter de fumer ? ». (117)

Le pharmacien recueillera dans un premier temps des informations cruciales pour sa prise en charge à l'officine : les antécédents de santé de la patiente, personnels et familiaux ; son milieu socioprofessionnel, son histoire tabagique et ses co-addictions éventuelles. (116)

Le questionnaire de référence pour évaluer la dépendance tabagique est l'auto-questionnaire de Fagerström en 6 points. (Annexe n°4) En pratique, ce test devra être revu en détail avec le pharmacien, même si la fumeuse l'a déjà rempli seule, afin d'éviter toute sous-évaluation. (117)

Une fois les informations requises, le pharmacien peut interpréter les réponses données par la patiente :

- Si le score se situe entre 0 et 2 : la patiente est une fumeuse non dépendante qui peut arrêter de fumer sans avoir recours aux traitements substitutifs nicotiniques (TSN), en bénéficiant de conseils de type « comportemental ».
- Si le score se situe entre 3 et 4 : la patiente est une fumeuse faiblement dépendante à la nicotine. L'utilisation des TSN peut augmenter ses chances de réussite.
- Si le score se situe entre 5 et 6 : la patiente est une fumeuse moyennement dépendante. L'utilisation des TSN va augmenter ses chances de réussite. Le conseil du pharmacien sera très utile pour l'aider à choisir la forme galénique la mieux adaptée pour elle, qu'il s'agisse d'un arrêt total ou d'une stratégie de réduction de la consommation.
- Si le score se situe entre 7 et 10 : la patiente est une fumeuse fortement ou très fortement dépendante à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques de type bupropion et varénicline est recommandée habituellement mais dans le cas de la femme enceinte ils sont contre-indiqués. Les fumeuses très fortement dépendantes, avec des antécédents dépressifs ou des pathologies particulières devront être orientées, de préférence, vers une consultation de tabacologie, si elles souhaitent arrêter de fumer. (117,118)

### Prise en charge comportementale et pharmacologique

Il s'agira de renforcer la motivation de la femme enceinte à arrêter, tout en ne portant aucun jugement tout au long de l'entretien ainsi qu'au moment de sa décision finale. Si la patiente ne se sent pas prête à arrêter le pharmacien pourra lui remettre de la documentation, en donnant les conseils minimaux, tout en faisant preuve d'empathie et d'encouragement.

L'entretien motivationnel se basera sur la méthode des 5A :

- Ask : demander « fumez-vous ? »,
- Advise : conseiller « vous devriez arrêter de fumer »,
- Assess : évaluer la préparation à l'arrêt du tabac,
- Assist : aider à l'arrêt,
- Arrange : suivre la tentative d'arrêt. (116)

Le pharmacien établira une prise en charge sur mesure de la patiente pouvant associée patchs nicotiques et substituts nicotiques par voie orale. Le pharmacien suite à l'interrogatoire pourra établir ce plan en calculant la dose efficace. Il sera ensuite particulièrement vigilant aux signes de sous-dosages (symptômes de sevrage, envie irrésistible de fumer) ou de surdosages éventuels (palpitations, impression d'avoir trop fumé, diarrhée). (117) Il conviendra de notifier à la patiente que si elle possède une ordonnance d'un médecin, d'une sage-femme mais également, depuis le 27 janvier 2016, d'un médecin du travail, d'un chirurgien-dentiste, d'un infirmier ou d'un masseur kinésithérapeute, l'assurance maladie la remboursera à hauteur de 150 € à l'année. Elle devra toutefois avancer les frais en pharmacie et se faire rembourser par la suite directement via la carte vitale avec une feuille de soins électronique envoyée à la caisse d'assurance maladie ou à défaut via une feuille de soins papier fournie par le pharmacien d'officine et à adresser directement à l'assurance maladie. De plus, certaines mutuelles ou assurances complémentaires prennent en charge l'achat des substituts nicotiques en fonction des contrats. (119) Les substituts nicotiques prennent différentes formes comme :

- Les patchs nicotiques : ils délivrent un taux régulier et contrôlé de nicotine durant toute la journée. Ils se posent dès le lever sur le haut du bras ou bien le haut de la fesse en alternant chaque jour les zones. Ceux dits « de 24h » sont à garder toute la journée alors que ceux dits « de 16h » sont à enlever juste avant le coucher. (117)
- Les gommes à mâcher : elles ne s'utilisent pas comme des chewing-gums, il faudra croquer la gomme dans un premier temps puis la garder plusieurs minutes contre la joue avant de commencer à la mâcher. Le mâchage se fera de manière lente afin d'obtenir une efficacité maximale et un minimum d'effets indésirables de type irritation de la gorge, brûlures d'estomac ou encore hoquet. La prise de liquide dans les 15 minutes précédant l'utilisation est à proscrire. Elles sont toutes sans sucre et peuvent être données en cas de diabète gestationnel sans problème. (117)
- Les comprimés sublinguaux : ils sont à placer sous la langue et se délitent en 30 minutes. (117)
- Les comprimés ou pastilles à sucer : ils sont à sucer lentement et ne doivent pas être croqués. (117)
- L'inhaler : la fumeuse peut aspirer lentement 200 à 300 fois à travers l'embout plusieurs fois au cours de la journée. Ce dispositif permet d'introduire une composante comportementale et gestuelle qui peut être nécessaire à l'arrêt du tabac chez certaines fumeuses. (117)

### Prescription de l'acide folique

Il n'existe pas d'études formelles sur le dosage à adopter, par mesure de précaution, le pharmacien délivrera une boîte d'acide folique dosé à 0.4 mg.

#### 4. Prise en charge de la patiente sous oestroprogestatifs

Nous avons vu précédemment que les oestroprogestatifs interféraient avec l'acide folique et diminuaient sa concentration.

Toute femme avec un désir d'enfant devrait arrêter la contraception au moins six mois avant la conception pour que le *foetus* puisse bénéficier d'une quantité suffisante d'acide folique durant les premiers stades de son développement. (120)

### Prescription de l'acide folique

Aucun consensus n'a été établi au sujet du dosage en acide folique, il s'agirait simplement de limiter les dégâts potentiels le prescrivant le plus tôt possible à un dosage de 400 µg par jour. (121)

#### 5. Prise en charge de la patiente atteinte de diabète de type 1

La survenue d'une grossesse chez une patiente ayant un diabète pré-gestationnel nécessite un contrôle glycémique strict pour un meilleur pronostic foeto-maternel, celui-ci devant être optimal dès la période préconceptionnelle. Les stratégies d'insulinothérapie utilisées sont la perfusion continue d'insuline rapide ou ultra-rapide par pompe sous-cutanée et le schéma conventionnel optimisé par multi-injections quotidiennes d'insuline rapide ou ultra-rapide et d'insuline intermédiaire ou lente. (66) Le sur-risque d'anomalies congénitales peut être réduit par la supplémentation en acide folique. (66,122)

### Prescription de l'acide folique

Il n'existe pas, à ce jour, d'étude publiée sur l'effet de la supplémentation vitaminique à une dose de 5 mg sur le risque tératogène chez les patientes diabétiques présentant un équilibre glycémique satisfaisant. Une étude canadienne réalisée en 2007 conseille de débiter au moins trois mois avant la conception et de poursuivre jusqu'à la 10e–12e semaine post-conception la prise d'acide folique. À partir de la 12e semaine suivant la conception et tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4–6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement), la supplémentation devrait prendre la forme de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4–1,0 mg). Devant le faible nombre d'études autour de ce sujet, le pharmacien délivrera une boîte d'acide folique dosé à 0.4 mg. (122)

## 6. Prise en charge de la patiente porteuse de la mutation C677T MTHFR

Le rôle du pharmacien repose essentiellement dans ce type de cas sur ses fonctions d'informateur et d'éducateur quant aux traitements entrepris par les médecins spécialistes et son rôle de coordinateur avec les autres professionnels de santé.

La prise en charge de ce type de patiente se fait rarement en prévention primaire mais plutôt en prévention secondaire (mutation non détectée, pas de facteurs de risque, jeune...). Elle touche deux conséquences de l'accumulation de l'homocystéine dans les vaisseaux : le risque cardiovasculaire (composante artérielle) et le risque thrombotique (composante veineuse).

La prise en charge a donc pour but de prévenir un événement cardiovasculaire en réduisant le risque de récurrence et en prévenant les complications. Enfin, elle permet de réduire la morbidité cardiovasculaire. Cette prise en charge doit être globale, elle associe des mesures thérapeutiques, hygiéno-diététiques, comportementales et médicamenteuses. Elle doit être graduée et échelonnée au fur et à mesure pour favoriser son observance. Les mesures hygiéno-diététiques à mettre en place sont en fonction des facteurs de risques concomitants : HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémies, surpoids et obésité, sédentarité. (123)

Une autre facette de cette accumulation d'homocystéinémie est le risque thrombotique majoré, comme pour la composante vu ci-dessus, la mutation C677T est rarement décelée avant. De plus, la grossesse augmente ce risque. Les traitements mis en place sont différents selon l'événement thrombotique ayant eu lieu, ils recensent les héparines à bas poids moléculaire, les héparines non fractionnées et le fondaparinux. Des traitements à base d'antivitamines K ou d'anticoagulants oraux directs peuvent aussi être mis en place. (124)

### Prescription de l'acide folique

Il n'existe pas d'études formelles sur le dosage à adopter, mais la supplémentation en acide folique réduit le risque de récurrence. Par mesure de précaution, le pharmacien délivrera une boîte d'acide folique dosé à 0.4 mg.

## 7. Prise en charge de la patiente en situation d'obésité

Le pharmacien ne devra en aucun cas culpabiliser la femme enceinte et ne pas la rendre seule responsable de son excès pondéral. Il doit renforcer la motivation de la patiente à perdre du poids en mettant en avant les bénéfices fœtaux et maternels à venir.

### Patiente en âge de procréer

En cas de tour de taille élevé ( $\geq 80\text{cm}$ ), il est recommandé à la patiente de stabiliser son poids et de réduire son tour de taille. La perte de poids doit être idéalement de 5 à 15 % par rapport au poids initial sur une période définie et le pharmacien doit prendre en charge les comorbidités associées dans la limite de son art. (68)

Le pharmacien doit conseiller à la patiente de limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique, riches en lipides ou en sucres, et les boissons sucrées ou alcoolisées. Il doit l'inciter à choisir des aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes), et à boire de l'eau en quantité suffisante. Concernant les portions, il doit lui recommander de diversifier ses choix alimentaires en modérant la quantité apportée. Il doit lui apprendre à manger lentement et à s'interroger sur les saveurs et sensations perçues, assise bien installée à une table et à structurer ses prises alimentaires selon son mode de vie (en général 3 repas principaux et une collation éventuelle). Il doit déconseiller le grignotage souvent attisé à cause de saut de repas. Des petits conseils annexes pourront être prodigués de type : prévision des menus et du nombre de convives à la semaine, établissement d'une liste de courses, déroulement des courses sans avoir faim, éviter l'achat de plats préparés, l'apprentissage des informations précieuses contenues sur les étiquettes, l'utilisation de produits de saison, la limitation des matières grasses pour la cuisson. La patiente doit éviter de se resservir, et utiliser de préférence des assiettes de petit format qui apporte une sensation de masse à la vue du plat. (125)

Les patientes doivent être encouragées à faire au moins 2h30 d'activité physique d'intensité modérée par semaine. Le pharmacien doit présenter le sport quotidien comme indispensable à l'hygiène de vie. Le type d'activités pratiquées est établi en fonction des possibilités et de la motivation de la patiente. (125)

### Patiente enceinte

Les recommandations nutritionnelles pendant la grossesse d'une femme obèse sont identiques à celles établies pour la femme enceinte en bonne santé. Toutefois, le pharmacien doit recommander à ce type de patiente de consulter un spécialiste en nutrition et éducation thérapeutique afin d'établir un suivi optimal. Souvent, le fait que la santé de la mère agisse sur celle du *fœtus* motive de manière efficace la mère à mettre en place des habitudes bénéfiques pour la suite de sa vie. (126)

### Prescription de l'acide folique

Aucune étude n'a été retrouvée quant aux recommandations concernant la femme obèse, de ce fait le pharmacien recommandera à celle-ci de prendre de l'acide folique quotidiennement à un dosage de 0.4 mg.

## 8. Prise en charge de la patiente anorexique ou boulimique

L'évolution de la maladie durant la grossesse peut être très différente d'une patiente à l'autre : on observe soit une disparition ou une stagnation, soit une exacerbation des troubles. Ces deux facettes de la maladie contradictoires ont pour origine deux types de raisonnements : le premier se fait sur la base que la mère étant préoccupée par l'état de santé de l'être en devenir met l'accent sur la santé du bébé en priorité ; le second met l'accent sur le fait que la prise de poids et le changement de l'image de soi exacerbent les symptômes durant la grossesse. (127) La prise en charge de la patiente souffrant de TCA au comptoir est compliquée, le pharmacien doit chercher les signes évocateurs, les critères d'hospitalisation et apporter son aide à la patiente en lui conseillant des produits adaptés et/ou une orientation vers d'autres professionnels de santé.

### Détection précoce au comptoir : le questionnaire SCOFF

Durant l'entretien avec la patiente il est conseillé d'adopter une attitude empathique, chaleureuse et professionnelle pour lui permettre d'exprimer les signes susceptibles de conforter le diagnostic. (128) Le pharmacien pourra détecter un éventuel TCA avec le questionnaire « *sick, control, one stone, fat, food* » dit SCOFF (Annexe n°5). Une réponse positive à l'une des questions vaut un point et une négative vaut zéro point. Si la patiente a un score de deux ou plus, elle est considérée comme étant à risque de TCA. (129)

Ce questionnaire a été conçu pour détecter de manière précoce et rapide un éventuel TCA. Dans une étude menée par M. Hubin-Gayte et C. Squires, 285 femmes enceintes ont répondu à une version adaptée. Les femmes étant considérées à risque sont celles ayant au moins deux réponses positives au questionnaire comme dans la version initiale. (Figure 15) (130)

	Avant la grossesse		Depuis la grossesse	
	Oui	Non	Oui	Non
<i>Item 1</i>				
<b>Diriez-vous que la nourriture est quelque chose qui occupe une place dominante dans votre vie ?</b>				
<i>Item 2</i>				
<b>Pensez-vous que vous êtes trop grosse alors que les autres vous considèrent comme trop mince ?</b>				
<i>Item 3</i>				
<b>Avez-vous déjà perdu plus de 6 kilos en moins de 3 mois ?</b>				
<i>Item 4</i>				
<b>Craignez-vous avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?</b>				
<i>Item 5</i>				
<b>Vous arrive-t-il de vous rendre malade parce que vous avez la sensation inconfortable d'avoir trop mangé ?</b>				

Figure 15 : Adaptation du questionnaire SCOFF pour des femmes enceintes (130)

Bien évidemment le pharmacien devra après avoir fait le questionnaire à la patiente, étayer et préciser certaines réponses, car durant la grossesse les préoccupations autour de l'alimentation augmentent. En effet, certaines réponses peuvent être biaisées par des facteurs comme l'adaptation alimentaire par peur de la toxoplasmose ou un poids excessif envisagé comme difficile à perdre après la naissance. (130)

### Prise en charge

Le pharmacien peut trouver sur le site Internet de l'association française pour le développement des approches spécialisées des TCA, les coordonnées des lieux et des réseaux de soins spécialisés qu'il peut confier à la patiente. En effet, il est opportun de jauger l'état somatique, nutritionnel et psychique de la patiente, mais aussi l'environnement familial et social. Cette phase de la prise en charge garantit l'assurance de l'absence de signes de gravité, particulièrement ceux qui pourraient conduire à une hospitalisation. En dehors de cette situation, il est conseillé de mettre en place une prise en charge ambulatoire dès que possible. Elle est multidisciplinaire, car l'anorexie mentale est d'origine multifactorielle. (128) Le rôle du pharmacien est surtout basé sur l'écoute, l'orientation et l'explication des risques et des complications de la maladie.

### Prescription de l'acide folique

Le pharmacien peut éventuellement délivrer une boîte dosée à 5 mg puisque l'anorexique ou la boulimique entre dans un contexte de malnutrition qui fait partie du RCP de l'acide folique. (114) Ceci entre dans la prise en charge multidisciplinaire.

## 9. Prise en charge de la patiente sous antifoliques

### Méthotrexate

Il faudra recommander, en accord avec le médecin coordinateur, aux femmes ayant un désir de grossesse de stopper le méthotrexate au moins trois mois avant la conception. La prescription de l'acide folique à 5 mg s'impose durant la totalité de la grossesse. (74,131)

### Pémétrexed

On ne retrouve pas dans la littérature de conduite à tenir concernant ce médicament et donc aucun conseil à prodiguer au comptoir lorsque l'arrêt du traitement a été opéré et que la femme présente un désir de procréer. Ceci pourrait être en partie dû à sa récente mise sur le marché datant du 20 septembre 2004 suite à une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée contre une première AMM pour le méthotrexate dans les années 70 et 80 selon les formes. De plus, les indications pour lesquelles il est prescrit ne semblent pas entrer dans un contexte de grossesse possible. (77,132)



## Raltitrexed

On ne retrouve pas dans la littérature de conduite à tenir concernant ce médicament et donc aucun conseil à prodiguer au comptoir lorsque l'arrêt du traitement a été opéré et que la femme présente un désir de procréer. Ceci pourrait être en partie dû à sa mise sur le marché datant du 23 février 1996 suite à une AMM européenne centralisée contre une première AMM pour le méthotrexate dans les années 70 et 80 selon les formes. De plus, les indications pour lesquelles il est prescrit ne semblent pas entrer dans un contexte de grossesse possible. (78, 79,133)

## 10. Prise en charge des patientes atteintes de maladies du tube digestif

Lorsque la patiente évoque le désir d'enfant au comptoir, c'est l'occasion pour le pharmacien d'évoquer les possibilités d'arrêt des traitements en accord avec les médecins référents quand cela est réalisable et de chercher d'éventuelles carences à compléter le cas échéant. Il convient au pharmacien de rappeler à la patiente les risques liés à une grossesse non suivi qui sont la prématurité et l'hypotrophie fœtale.

### Concernant la maladie cœliaque

Le régime alimentaire d'une femme atteinte d'une maladie cœliaque doit comporter un supplément de multivitamines, notamment d'acide folique. Pour le pharmacien possédant les qualifications en nutrition, celui-ci peut orienter le patient vers un régime sans gluten, et lui conseiller ainsi de choisir ses produits avec le logo « épi de blé barré dans un cercle » qui est un gage de l'absence de gluten. En effet, l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG) a rédigé un contrat avec les sociétés industrielles. Elles s'engagent à respecter une teneur maximale fixée à 20 mg/kg de gluten résiduel dans chaque produit, à faire réaliser par des laboratoires indépendants l'analyse du gluten résiduel dans le produit fini et à réaliser un audit à la norme *Association Of European Coeliac Societies* (AOECS) sur les lieux de fabrication des produits sans gluten et à soumettre les résultats des analyses et de l'audit au contrôle de l'AFDIAG au minimum une fois par an. (134)

### Concernant les MICI

Le pharmacien doit rappeler à la patiente l'avantage de maintenir la rémission et/ou de traiter une poussée en cours de grossesse plutôt que de stopper les traitements d'elle-même dès le désir de grossesse ou l'annonce de cette dernière. (135)

Si la patiente suit un traitement à base de thalidomide ou de méthotrexate il convient de la mettre en garde contre les risques tératogènes de ces deux produits et d'évoquer avec elle une éventuelle interruption de grossesse. (135)

Concernant les dérivés salicylés, les posologies doivent être adaptées par le médecin spécialiste. La sulfasalazine étant un inducteur de carence en folates, il convient de supplémenter la femme en période périconceptionnelle. (135)

Les anti-TNF alpha ne présentent aucun risque tératogène, foetotoxique ou néonatal. Il faut toutefois mettre en garde les patientes sur le statut d'immunodéprimé des enfants à venir ; à cause du traitement, le protocole vaccinal devra être adapté. (135)

L'utilisation de la ciclosporine et du tacrolimus doit être limitée et évaluée par le médecin référent. (135)

A propos de la corticothérapie, le *fœtus* n'est exposé qu'à environ 10 % de la dose maternelle, par conséquent le risque est limité. On retrouve cependant un sur-risque de fente palatine en cas d'exposition au premier trimestre et une insuffisance surrénalienne néonatale potentielle. (135)

L'azathioprine, le 6-mercaptopurine et le 6-thioguanine peuvent être utilisés durant la grossesse aux mêmes posologies qu'avant le début de celle-ci. (135)

Le pharmacien doit recommander à la patiente d'effectuer des tentatives de procréation en dehors des phases de poussées car celles-ci déterminent le risque de poussées durant la grossesse. Effectivement, si l'enfant est conçu pendant une phase active de la maladie, celle-ci restera tel quelle tout au long de la grossesse pour 60 à 70 % des patientes, et pour les deux tiers d'entre elles, elles empireront. Le risque de poussée en cas de grossesse est côté à 20-25 % si la MICI n'est pas active au moment de la conception, mais est d'au moins 50 % si elle est active. (136)

### Prescription de l'acide folique

Ces maladies étant considérées comme des troubles chroniques de l'absorption intestinale, le pharmacien peut délivrer une boîte dosée à 5 mg. (114) Ceci entre dans la prise en charge multidisciplinaire.

## V. Médicaments pouvant être proposés à la femme enceinte ou en âge de procréer à l'officine

### 1. Formes et dosages de la vitamine B9

L'acide folique se retrouve sous forme de comprimés ou de solutions injectables, quelques fois on le retrouve associé à d'autres vitamines B, en particulier B6 et B12. (137)

Lors de la grossesse, l'ANC est de 400 µg de folates par jour ce qui équivaut à 200 µg d'acide folique. Le ministère de la santé recommande la prescription systématique chez toute femme en âge de procréer qui a un désir de grossesse allant de quatre semaines avant la conception jusqu'à huit semaines après celle-ci. (en pratique cela est difficilement réalisable de prévoir une conception de manière aussi précise) (137) Il faudra aussi avertir la patiente qu'une double prise de la dose conseillée ne pourra pas lui nuire étant donné que les vitamines du groupe B sont solubles dans l'eau ; ainsi, l'excès sera éliminé de l'organisme par excrétion dans les urines. (11)

### 2. Formules disponibles à l'officine

#### Formules simples

- Acide folique à 0.4 mg

Cette formule se présente sous la forme d'un comprimé jaune, généralement en boîte de 30 pour un conditionnement mensuel et sous plaquettes thermoformées. Cette formule contient différents excipients comme la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs prégélatinisé, le trisilicate de magnésium, le stéarate de magnésium et la silice colloïdale anhydre. (138)

Les indications concernent les carences en acide folique ainsi que la prévention primaire des AFTN chez les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir. (138)

La posologie est de 1 comprimé par jour préférentiellement entreprise 4 semaines avant la conception et poursuivie 8 semaines après celle-ci. (138) Il convient d'associer la prise à un grand verre d'eau. Si la patiente oublie de prendre sa dose journalière, elle ne doit pas doubler la dose selon les recommandations officielles. (139)

Les contre-indications concernent les allergies aux différents constituants énoncés précédemment. (138)

Les interactions médicamenteuses sont de l'ordre de la précaution d'emploi. Elles concernent le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone. Cela pour des raisons de diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent l'un des

cofacteurs. Il convient alors d'entreprendre une surveillance clinique des taux plasmatiques et d'adapter, s'il y a lieu, la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt. (138)

Les effets indésirables recensés sont de deux types : des réactions allergiques cutanées et des troubles gastro-intestinaux. (138) Les réactions allergiques cutanées concernent des urticaires et des angioedèmes. Les troubles gastro-intestinaux concernent des effets indésirables à type de constipation, de diarrhée, de dyspepsie, de nausées et de vomissements. Toutefois, ces troubles apparaissent plutôt pour des doses supérieures à 15 mg par 24 heures. (139)

Un apport excessif est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire. (138)

Il convient de conserver l'acide folique dans son conditionnement primaire à l'abri de la lumière. (138)

La sécurité sociale prend en charge le remboursement de l'acide folique à 65 %. (138)

On retrouve l'acide folique réalisés par les laboratoires Arrow génériques et CCD (138) ainsi que sous le nom Spéciafoldine® des laboratoires Sanofi Aventis France et sous la dénomination Fertifol® des laboratoires Effik. (140)

#### ➤ Acide folique à 5 mg

Cette formule se présente sous la forme d'un comprimé jaune en boîte de 20 et sous plaquettes thermoformées. Cette formule contient différents excipients comme le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, la silice colloïdale anhydre et le stéarate de magnésium. (114)

Les indications de l'acide folique à 5 mg sont plus larges que celles de l'acide folique à 0.4 mg, elles concernent 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, éthylysme), la grossesse en cas de carence avérée et prouvée. Cette dernière indication peut ainsi changer la délivrance de l'acide folique pour les situations à risque vues précédemment (Tabac, oestroprogestatifs, diabète de type 1, mutation C677T MTHFR et obésité) ; en effet si la carence est avérée et prouvée, le pharmacien délivrera une boîte d'acide folique dosé à 5 mg au lieu de 0.4 mg. De plus, il est utilisé en cas d'antécédents d'embryon ou de *foetus* atteints d'AFTN, en effet, certains auteurs ont constaté qu'une supplémentation en acide folique périconceptionnelle de 5 mg par jour dans le mois qui précède et les 3 mois qui suivent la conception diminuait la récurrence du risque malformatif pour les grossesses ultérieures. Toutefois, le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformation reste nécessaire. (114)

La posologie journalière concernant la femme enceinte est de un comprimé par jour soit 5 mg par jour. Elle peut varier entre 5 et 15 mg par jour pour les autres indications. (114)

Les contre-indications concernent les allergies aux différents constituants énoncés précédemment. (114)

Les interactions médicamenteuses sont de l'ordre de la précaution d'emploi. Elles concernent le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone ; cela pour des raisons de diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent l'un des cofacteurs. Il convient alors d'entreprendre une surveillance clinique, éventuellement des taux plasmatiques et d'adapter, s'il y a lieu, la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt. (114)

Les effets indésirables recensés sont de deux types : des réactions allergiques cutanées et des troubles gastro-intestinaux. (114) Les réactions allergiques cutanées concernent des urticaires et des angioedèmes. Les troubles gastro-intestinaux concernent des effets indésirables à type de constipation, de diarrhée, de dyspepsie, de nausées et de vomissements. Toutefois, ces troubles apparaissent plutôt pour des doses supérieures à 15 mg par 24 heures. (141)

Un apport excessif est suivi d'une augmentation de l'élimination urinaire. (114)

On retrouve l'acide folique à 5 mg chez les laboratoires Arrow génériques et CCD ainsi que sous le nom Spéciafoldine® des laboratoires Sanofi Aventis France. (142)

#### Formules combinées : sulfate ferreux et acide folique (Tardyféron B9®)

Cette formule se présente sous forme d'un comprimé pelliculé dans un étui de 30 comprimés, sous plaquettes thermoformées. Cette formule contient des excipients comme la maltodextrine, la cellulose microcristalline, le citrate de triéthyle, le talc, le copolymère d'ammoniométhacrylate de type B (Eudragit RS 30D) et de type A (Eudragit RL 30D), et le glycérol dibéhénate. Le pelliculage se compose de dioxyde de titane (E 171), de sepifilm LP010 (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), et d'oxydes de fer jaune et rouge, ainsi que de citrate de triéthyle. Un comprimé contient 0.35 mg d'acide folique et 50 mg de fer (sous forme de sulfate ferreux desséché : 154,53 mg par comprimé). (143)

Les indications de Tardyféron® B9 concernent le traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré. Toutefois, il ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'AFTN. (143)

La posologie journalière est de un comprimé pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du quatrième mois). Il est nécessaire d'avaler le comprimé en entier et de ne surtout pas le sucer, le croquer ou le garder dans la bouche en raison du risque

d'ulcération buccale et de coloration dentaire. Il est recommandé de le prendre avec un grand verre d'eau, et si la tolérance digestive le permet il est préférable de le prendre avant les repas. (143)

Les contre-indications sont de deux types, celles relatives aux surcharges martiales et celles faisant références aux allergies aux constituants du comprimé. (143)

Il faut être vigilant à sa consommation de thé puisque celle-ci inhibe l'absorption du fer contenue dans le comprimé. Les interactions médicamenteuses sont surtout présentes en raison de la présence de fer. Elles sont de deux types :

- Déconseillées avec les sels de fer par voie injectable du fait d'une lipothymie voire un choc attribué à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline.
- Nécessitant des précautions d'emploi avec les cyclines par voie orale puisque les ions fer inhibent leur résorption. Si la prise concomitante est inévitable, il est conseillé de les prendre à distance. Il faut aussi faire attention au risque de toxicité de la D-pénicillamine à l'arrêt du traitement et à la prise de pansements gastriques avec lesquels il faut respecter un délai de prise. (143)

Les effets indésirables recensés sont de type urticaire et hypersensibilité de fréquence indéterminée, des œdèmes laryngés, des prurits et des éruptions érythémateuse de manière peu fréquente. Les effets indésirables prépondérants se réfèrent à la sphère gastro-intestinale ; ils sont de type constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, selles décolorées, nausées, fèces anormales, dyspepsie, vomissement, gastrite, dyschromie dentaire et ulcération buccale. (143)

Les signes de surdosage sont des signes d'irritation et de nécrose gastro-intestinale avec dans la majorité des cas, des nausées, des vomissements et un état de choc. Le traitement consiste à effectuer un lavage gastrique avec une solution de bicarbonate de sodium à 1 % et doit être opéré le plus précocement possible. On peut éventuellement utiliser un agent chélateur qui est la déféroxamine, dans les cas où la concentration en fer sérique est supérieure à 4 µg/ml. (143)

### Excipients à effet notoire

Un excipient est un élément sans activité thérapeutique entrant dans la composition ou la fabrication d'un médicament. Son but est l'amélioration de l'aspect, du goût, de la conservation, la facilitation de sa mise en forme ou de son administration, ainsi que son acheminement vers son site d'action ou son absorption par l'organisme. Cependant, il existe des intolérances individuelles à certains de ces excipients que l'on nomme excipients à effet notoire. (144)

On notera que dans les formules ci-dessus nous retrouvons deux excipients à effet notoire qui sont l'amidon de maïs (excipient n°45) et le lactose (excipient n°27). Il convient au pharmacien de notifier la présence de ces deux excipients à effet notoire afin d'éviter tout risque de réactions allergiques ou anaphylactiques. (145)

L'amidon de blé peut entraîner des réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé ou intolérantes au gluten (maladie cœliaque). Le seuil pour le qualifier d'excipient à effet notoire est de zéro. (144)

Le lactose est un sucre retrouvé dans le lait et certains de ces dérivés, pour le digérer l'intestin doit être capable de sécréter une enzyme appelée lactase. Cette capacité à la produire peut être perdue une fois l'âge adulte atteint et crée chez ces personnes des effets indésirables intestinaux à type de diarrhée, ballonnements et gaz. Le seuil pour le qualifier d'excipient à effet notoire est de zéro. (144)

On notera que dans les formules ci-dessus nous retrouvons un excipient à effet notoire qui est le glycérol (excipient n°22). Il n'est pas nécessaire pour le pharmacien de spécifier sa présence puisque pour le qualifier d'excipient à effet notoire il faut que son seuil soit supérieur à 10 g. (144,145)

## VI. Quelques compléments alimentaires proposés à l'officine

### 1. Précautions et recommandations d'emploi

Les compléments alimentaires sont des nutriments ou d'autres substances proposés en vente libre sous forme de comprimés, gélules, pilules ou autres, considérés par la réglementation européenne comme des denrées alimentaires. (146) Il convient de rappeler qu'une supplémentation excessive peut comporter des risques pour la femme enceinte. Le pharmacien devra de ce fait mesurer le rapport bénéfices-risques pour la mère et l'enfant à naître en fonction du produit choisi lors de la délivrance.

#### Excès d'apport en fer

L'excès d'apport en fer entraîne une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite, et semble accroître le risque d'hypotrophie fœtale de 15 à 80 % et diminuer le poids du placenta. Il semblerait que la cause soit une augmentation de la viscosité sanguine qui pénalise le flux sanguin placentaire et expose à un stress oxydant modifiant la valence du fer. De plus, la surcharge en fer et le stress oxydant sont à même de contribuer à l'émergence d'un diabète gestationnel. (146)

A ce jour, il n'est pas préconisé de supplémenter de manière prophylactique les femmes enceintes. Cependant, il convient de supplémenter les femmes enceintes lors de carence avérée et confirmée par dosage révélant une anémie avec hypoferritinémie. Une prescription de fer de l'ordre de 100 à 150 mg par jour pourra être mise en place dans ce cas précis. En cas de subcarence, on peut simplement donner une dose journalière de 14 mg ou une dose hebdomadaire de 30 mg qui ont l'avantage d'être bien tolérées et de ne pas exposer à un risque de surcharge. (146)

#### Excès d'apport en vitamine A

Le risque majeur d'une supplémentation en excès de vitamine A est une tératogénicité chez le *fœtus*. Les malformations répertoriées sont de type cérébrales, cardiaques, auriculaires, urétérales, squelettiques ainsi que des fentes faciales. Toutefois, aucune augmentation du risque de malformation congénitale liée à la vitamine A n'a été observée pour des doses de moins 3 mg par jour (10 000 UI par jour) de vitamine A préformée issue de compléments. La vitamine A issue du bêta-carotène n'augmente en revanche pas le risque de malformation congénitale. (147)

Les ANC ont été fixés à 600 µg par jour. (148) La supplémentation en vitamine A est, a priori, à n'envisager qu'en cas de déficit avéré. Par mesure de précaution, les femmes enceintes devraient éviter les compléments multivitaminés et prénataux apportant plus de 1,5 mg par jour (5 000 UI) de vitamine A.



## Excès d'apport en iode

Les risques possibles concernent un retard de développement psychomoteur durant la première année, et une élévation de la thyroestimuline maternelle ou fœtale en fin de grossesse en cas de supplémentation exagérée en iode selon l'étude menée par Murcia et al. Toutefois, l'étude concernée dans cet article montrait de nombreux paramètres pouvant être critiqués comme le fait que ce soit une étude observationnelle avec plusieurs facteurs de confusions. Elle remet cependant en question l'innocuité d'une supplémentation en iode dans tous les cas. (149)

Les besoins en iode pour les adolescents et adultes, en particulier les femmes en âge de procréer sont de 100 à 150 µg par jour et ceux de la femme enceinte sont de 200 à 250 µg par jour. Effectivement, l'hyperoestrogénie engendre une augmentation de la filtration glomérulaire qui occasionne une augmentation de la clairance rénale de l'iode. Ces besoins sont aussi augmentés du fait du transfert au niveau placentaire d'une partie de l'iode inorganique maternel au cours de la 2<sup>ème</sup> partie de la grossesse afin de conserver la synthèse optimale des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïdienne fœtale. Parallèlement, la mère augmente de moitié sa propre synthèse thyroïdienne. Il convient de prévenir la mère qu'une carence en iode entraîne des altérations de l'architecture et de l'histologie du cortex cérébral et de l'hippocampe chez le *foetus*. (150)

## 2. Femibion® Grossesse Metafolin®

Un comprimé de ce complément alimentaire contient deux formes de vitamines B9, les vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8 et B12 ainsi que les vitamines A sous forme de bêta-carotène, C, D3 et E. Il contient aussi du cuivre, du fer, de l'iode, du magnésium, du manganèse et du zinc. (Tableau IV) (151)

Tableau IV: Composition d'un comprimé de Fémibion® Grossesse Metafolin® (152)

Composition	Quantité	Valeurs nutritionnelles de référence (VNR) en %
<b>Folates (vitamine B9)</b>	800 µg	400
- Acide folique	400 µg	
- L-méthylfolate	416 µg	
<b>Bêta-carotène</b>	3 mg	63
<b>Vitamine B1</b>	1,5 mg	136
<b>Vitamine B2</b>	1,6 mg	114
<b>Vitamine B3</b>	20 mg	125
<b>Vitamine B5</b>	10 mg	167
<b>Vitamine B6</b>	2,2 mg	157
<b>Vitamine B8</b>	100 µg	200
<b>Vitamine B12</b>	2,7 µg	108
<b>Vitamine C</b>	180 mg	225
<b>Vitamine D3</b>	10 µg	200
<b>Vitamine E</b>	12 mg	100
<b>Minéraux :</b>		
<b>Cuivre</b>	1 mg	100
<b>Fer</b>	28 mg	200
<b>Iode</b>	150 µg	100
<b>Magnésium</b>	70 mg	19
<b>Manganèse</b>	1 mg	50
<b>Zinc</b>	15 mg	150

Il est recommandé de prendre un comprimé par jour avec un verre d'eau dès le désir d'enfant, et pendant toute la grossesse. (152)

La présence d'iode dans ce complément alimentaire déconseille sa prise en cas d'hyperthyroïdie et d'hyperparathyroïdie. (152) Il est possible de prendre ce type de complément alimentaire même si la femme suit un régime végétarien ou végétalien. (151)

Il existe une variante de ce produit dont la formule contient en plus du comprimé une capsule se composant de vitamine E et d'acide docosahexaénoïque (DHA) (Tableau V).

Pour une capsule (dose journalière recommandée) :

**Tableau V : Composition d'une capsule de Femibion grossesse metafolin ® + DHA (153)**

Composition	Quantité	VNR en %
Vitamine E	12	100
DHA	200	–

La consommation de DHA par la mère contribue au développement normal des yeux et du cerveau du *foetus* à naître et de l'enfant allaité. (153) Les études expérimentales ont montré qu'une carence en acides gras  $\omega 3$  au cours des phases clés du développement, c'est-à-dire la vie foétale et la vie post-natale immédiate, pouvait altérer significativement le développement des fonctions visuelles et cognitives chez l'animal ; d'autres études tendent à montrer qu'un statut élevé en DHA serait corrélé à un sommeil plus mature chez le nouveau-né ainsi qu'une meilleure concentration, attention et distractibilité chez ces enfants au cours de la deuxième année de vie. (154)

Un comprimé et une capsule doivent être pris quotidiennement, pendant toute la grossesse et jusqu'à la fin de l'allaitement. (153)

### 3. Gestarelle®

Ce complément alimentaire existe sous deux formes : la boîte de 30 capsules ou la boîte de 90 capsules équivalentes respectivement à un mois et trois mois de cures.

Chaque capsule se compose de vitamines du groupe B, C, E, de cuivre, de fer, d'iode, de magnésium, et d'huile de poisson riche en  $\omega 3$ . (Tableau VI)

Tableau VI : Composition d'une capsule de Gestarelle® (155)

Composition	Quantité	Apports journaliers de référence (AJR) en %
<b>Vitamines :</b>		
- B1	1,1 mg	100
- B2	1,4 mg	100
- B5	6 mg	100
- B6	1,4 mg	100
- B8	50 µg	100
- B9 (acide folique)	400 µg	200
- B12	0,4 µg	16
- C	80 mg	100
- E	12 mg	100
<b>Cuivre</b>	1 mg	100
<b>Fer</b>	14 mg	100
<b>Iode</b>	150 µg	100
<b>Magnésium</b>	56,25 mg	15
<b>Huile de poisson</b>	278 mg	–
<b>dont Oméga 3</b>	159 mg	–
- dont DHA	111 mg	–
- dont EPA	15 mg	–

La posologie est fixée à une capsule par jour avec un verre d'eau au milieu du déjeuner. La boîte de Gestarelle® se conserve de préférence au réfrigérateur pour une meilleure tolérance des Oméga 3. (155)

#### 4. Arkovital Acide Folique - vitamine B9®

C'est un complément alimentaire contenant uniquement de l'acide folique à raison de 200 µg par gélule. (156) Ce complément alimentaire se prend à hauteur de 2 gélules par jour à avaler avec un grand verre d'eau. (156)

#### 5. Gynéfam® et Gynéfam® XL

Ce complément alimentaire existe sous deux formes : la boîte de 30 capsules et la boîte de 90 capsules. Chaque capsule se compose de vitamines du groupe B, E, D, de fer, zinc, magnésium, cuivre, manganèse, iode et ω3. (Tableau VII)

Chaque capsule contient :

Tableau VII : Composition d'une capsule de Gynéfam® (157)

Composition	Quantité	AJR en %
Vitamines	1,1 mg	100
- B1	1,4 mg	100
- B2	16 mg EN	100
- B3/PP	6 mg	100
- B5	1,4 mg	100
- B6	50 µg	100
- B8/H	400 µg	200
- B9 (acide folique)	2,5 µg	100
- B12	12 mg α-ET	100
- E	10 µg	200
- D		
Minéraux et oligoéléments :	14 mg	100
- Fer	3,75 mg	37,5
- Zinc	60 mg	16
- Magnésium	1 mg	100
- Cuivre	2 mg	100
- Manganèse	150 µg	100
- Iode	200 mg	—
<b>Oméga 3</b>		

Ce complément alimentaire se prend à hauteur d'une capsule par jour au milieu d'un repas et accompagné d'un verre d'eau. (157)

Il existe une autre variante du Gynéfam® qui est le Gynéfam® ORO. A la différence des formes en capsule, il ne contient pas d'oméga 3. Il est conseillé de prendre 1 sachet par jour, avant ou au milieu d'un repas. Le contenu du sachet doit être versé directement dans la bouche. Il ne doit pas être dilué dans un verre d'eau. (158)

## 6. Materninov®

Ce complément alimentaire se présente sous forme de gélule dans une boîte de 30. Il contient du romarin, du curcuma, de la pipérine, de la spiruline, du magnésium, du zinc, du fer, de la vitamine D3 et des vitamines du groupe B. (Tableau VIII)

Chaque gélule contient :

Tableau VIII : Composition d'une gélule de Materninov® (159)

Composition	Quantité	VNR en %
Romarin	70 mg	
Curcuma	50 mg	
Pipérine	0.5 mg	
Spiruline	20 mg	
Magnésium	93.75 mg	25
Zinc	7.5 mg	75
Fer	4.2 mg	30
Vitamine D3	5 µg	100
Vitamine B1	1.1 mg	100
Vitamine B2	1.4 mg	100
Vitamine B3	16 mg	100
Vitamine B6	1.4 mg	100
Vitamine B9	400 µg	200
Vitamine B12	3 µg	120

La posologie est de 1 gélule par jour au cours du petit déjeuner. (159)

## 7. Oligobs® Grossesse

Ce complément alimentaire se présente sous forme de comprimés dans une boîte de 30 ou de 90. Il contient des vitamines du groupe B, de la vitamine D3, du zinc, du cuivre, de l'iode et du sélénium. (Tableau IX)

Chaque comprimé contient :

Tableau IX : Composition d'un comprimé de Oligobs® (160)

Composition	Quantité	VNR en %
Vitamine B1	1,8 mg	163
Vitamine B2	1,6 mg	114
Vitamine B6	2 mg	143
Vitamine B8	100 µg	200
Vitamine B9 (acide folique)	400 µg	200
Vitamine B12	3 µg	120
Vitamine D3	5 µg	100
Zinc	15 mg	150
Cuivre	0,5 mg	50
Iode	150 µg	100
Sélénium	25 µg	45

Il est conseillé de prendre un comprimé par jour. (160)

## 8. Ergy Natal®

Ce complément alimentaire se présente sous forme de gélules dans une boîte de 60. Il contient des vitamines du groupe B, de la vitamine C, de la vitamine D3, de la vitamine E d'origine naturelle, du fer, de l'iode, du magnésium, du zinc, du chrome et du sélénium. (Tableau X)

Chaque gélule contient :

**Tableau X : Composition d'une gélule d'Ergynatal® (161)**

<b>Composition</b>	<b>Quantité</b>	<b>VNR en %</b>
<b>Vitamine B1</b>	1,1 mg	100
<b>Vitamine B2</b>	1,4 mg	100
<b>Niacine (Vit.B3)</b>	16 mg	100
<b>Acide pantothénique (Vit. B5)</b>	6 mg	100
<b>Vitamine B6</b>	1,4 mg	100
<b>Acide folique (Vit. B9)</b>	400 µg	200
<b>Vitamine B12</b>	2,5 µg	100
<b>Vitamine C</b>	40 mg	50
<b>Vitamine D3</b>	5 µg	100
<b>Vitamine E d'origine naturelle</b>	6 mg	50
<b>Fer</b>	7 mg	50
<b>Iode</b>	75 µg	50
<b>Magnésium</b>	112 mg	30
<b>Zinc</b>	6 mg	60
<b>Chrome</b>	10 µg	25
<b>Sélénium</b>	11 µg	20

Il est conseillé de prendre 2 gélules par jour au cours d'un repas. (161)

## 9. Lero® Natalience

Ce complément alimentaire se présente sous forme de capsule dans une boîte de 30 ou de 90. Il contient de l'huile de poissons sauvages, du fer, du zinc, de la vitamine E, des vitamines du groupe B, de l'iode et du sélénium. (Tableau XI)



Chaque capsule contient :

Tableau XI : Composition d'une capsule de Lero® Natalience (162)

Composition	Quantité	AJR en %
<b>Huile de poissons sauvages 60% de DHA naturel</b>	408 mg	–
<b>Fer</b>	14 mg	100
<b>Zinc</b>	10 mg	100
<b>Vitamine E</b>	10 mg	83
<b>Vitamine B6</b>	2 mg	143
<b>Vitamine B2</b>	1.6 mg	114
<b>Vitamine B1</b>	1.4 mg	127
<b>Vitamine B9 (acide folique)</b>	400	200
<b>Vitamine B8</b>	150	300
<b>Iode</b>	150	100
<b>Sélénium</b>	35	64
<b>Vitamine B12</b>	1	40

Il est conseillé de prendre une capsule par jour. (162)

#### 10. Azinc® Grossesse

Ce complément alimentaire se présente sous la forme de gélules dans une boîte de 60. Chaque gélule se compose d'acides gras oméga-3 DHA, de vitamine A sous forme bêta-carotène, des vitamines du groupe B, de vitamine C, de vitamine D3, de vitamine E, de calcium, de fer, de zinc et de sélénium. (Tableau XII)

Chaque gélule contient :

**Tableau XII : Composition d'une ou deux gélules d'Azinc® grossesse (163)**

Composition	Quantité	VNR en %
<b>Acide gras oméga-3 DHA</b>	52 mg	
<b>Bêta-carotène soit en Vitamine A</b>	2,4 mg	
	400 µg	50
<b>Vitamine B1</b>	0,7 mg	64
<b>Vitamine B2</b>	0,8 mg	57
<b>Vitamine B5</b>	3 mg	50
<b>Vitamine B6</b>	1 mg	71
<b>Vitamine B9</b>	100 µg	50
<b>Vitamine B12</b>	0,5 µg	20
<b>Vitamine B3</b>	9 mg	56
<b>Vitamine C</b>	60 mg	75
<b>Vitamine D3</b>	2,5 µg	50
<b>Vitamine E</b>	5 mg	42
<b>Vitamine B8</b>	75 µg	150
<b>Calcium</b>	60 mg	8
<b>Fer</b>	7,0 mg	50
<b>Zinc</b>	7,5 mg	75
<b>Sélénium</b>	25 µg	45

Il est conseillé de prendre 2 gélules par jour en une seule prise à avaler avec un grand verre d'eau, de préférence après le déjeuner du matin. Il est recommandé une durée d'utilisation d'un à deux mois, à renouveler si nécessaire. (163)

### 11. Prenatal Nutrients Tablets ®

Ce complément alimentaire se présente sous forme de comprimés pouvant être utilisé chez la femme ayant un désir de grossesse, enceinte ou allaitante. Cette formule ne contient pas de levure, de gluten, de lait ou de composants lactés, de conservateurs, de sel ajouté ; elle contient cependant du soja. Elle convient aux végétariens, aux végétaliens et aux personnes musulmanes ou juives. Elle contient des minéraux, des vitamines et des acides aminés. On retrouve des boîtes de 60 ou de 120 comprimés. (Tableau XIII)

Deux comprimés fournissent :

Tableau XIII : Composition de deux comprimés de Prenatal Nutrients Tablets® (164)

Composition	Quantité	AJR en %
Calcium sous forme citrate et carbonate	652 mg	82
Magnésium sous forme oxyde et citrate	227 mg	61
Poudre de protéine de soja isolée et mélange d'acides aminés sous forme libre	80 mg	
Fer sous forme bisglycinate	14 mg	100
Vitamine C sous forme acide L-ascorbique	50 mg	63
Vitamine E sous forme naturelle, D-alfa tocoferyl succinate	10 mg	83
Zinc sous forme oxyde et bisglycinate	7.5 mg	75
Vitamine B3	10 mg	63
Glycine	10 mg	
Acide L-aspartique	10 mg	
Cuivre sous forme gluconate et bisglycinate	1000 µg	100
Vitamine B5 sous forme calcium pantothénate	5 mg	83
Inositol	5 mg	
Choline sous forme bitartrate	2 mg	
Manganèse sous forme bisglycinate et gluconate	0.5 mg	25
Bêta-carotène naturel	1.8 mg	
Vitamine B6	1.25 mg	89
Mélange d'autres caroténoïdes	4.8 µg	
Vitamine B1 sous forme thiamine mononitrate	0.85 mg	77
Vitamine B2 (riboflavine)	1 mg	71
Acide folique	400 µg	200
D-Biotine	150 µg	300
Chrome sous forme picolinate, sans levure	12.5 µg	31
Iode sous forme iodure de potassium	75 µg	50
Sélénium sous forme L-sélénométhionine	12.5 µg	23
Vitamine D sous forme D2 et ergocalciférol	5 µg	100
Vitamine B12	4 µg	160

La posologie est de deux comprimés par jour de préférence pendant le repas (164)

## VII. Conseils nutritionnels à prodiguer à la femme enceinte ou en âge de procréer

### 1. Besoins en énergie, protéines, vitamines, minéraux et oligoéléments

Les conseils nutritionnels prodigués à la femme en âge de procréer ou enceinte par le pharmacien diffèrent peu de ceux prodigués à la population générale. Toutefois, il existe quelques points particuliers au projet de grossesse et à la femme enceinte comme la prévention de la déficience ou carence en acide folique, en vitamine D, en fer et en iode ; la limitation de certains risques sanitaires liés à divers aliments, la surveillance du poids de la patiente, l'abstention de consommation d'alcool et de tabac, ainsi que l'adaptation de l'activité physique. (165)

#### Suivi du poids

Une prise de poids contrôlée permet à la patiente et à son bébé de minimiser les risques de complications pendant et après la grossesse comme l'apparition d'un diabète, de complications cardiovasculaires, ou encore d'obésité. Concernant le *foetus* les complications sont essentiellement gravidiques et concernent le risque de prématurité. Une prise de poids insuffisante peut quant à elle exposer le *foetus* à un retard de croissance *in utero* voir à une mort foetale. En début de grossesse, la prise de poids doit se limiter à 4-5 kg et en fin de grossesse celle-ci peut être plus conséquente avec un gain de 1 à 2 kg par mois. Il convient de mettre en garde la future mère sur les risques des régimes hypocaloriques ou hyperprotidiques. (165)

#### Suppléments médicamenteux

Outre l'acide folique, d'autres suppléments médicamenteux peuvent être conseillés durant la grossesse comme :

##### ➤ Iode

Comme nous l'avons vu précédemment les besoins en iode de la mère augmentent durant la grossesse, il convient donc de conseiller aux patientes de consommer des aliments riches en iode comme les produits laitiers, les crustacés, les poissons, les œufs et le sel iodé. (165) Il est conseillé de prescrire une dose de 100 µg par jour d'iode pendant toute la durée de la grossesse. (165)

### ➤ Fer

La grossesse entraîne une augmentation des besoins en fer et si ces nouveaux besoins ne sont pas comblés, la mère expose le *foetus* à un risque de prématurité et de mortalité périnatale. (165) Il ne faudra en aucun cas supplémenter une femme enceinte sans avoir fait de dosage car ceci expose le *foetus* à un risque d'hypotrophie en cas d'hémoglobine trop élevée. (165)

### ➤ Vitamine D

Elle joue un rôle primordial dans la minéralisation du squelette fœtal. En effet, la vitamine D est apportée pour les deux tiers par la nourriture (d'où l'importance de conseiller des aliments riches en vitamine D) et pour un tiers par les rayonnements solaires. Cette supplémentation devra être mise en place en cas d'hypovitaminose notamment présente d'octobre à juin à cause des rayonnements solaires insuffisants ou de grossesses répétées et rapprochées. (165) Le pharmacien devra veiller à donner entre 80 000 et 100 000 UI au sixième ou septième mois de grossesse en prise orale unique ou à délivrer des apports quotidiens plus faibles de 400 UI par jour pendant toute la grossesse ou encore de 1000 UI par jour à partir du sixième mois de grossesse. (165)

### Eau

Un bon apport hydrique réduit le risque d'infections urinaires et de troubles digestifs. L'apport en boissons doit être de 1,5 litre par jour ; le pharmacien ne conseillera pas de changements particuliers dans le choix de l'eau, l'eau du robinet étant tout à fait recommandable. (165)

### Lipides

Les lipides sont importants pour le *foetus* car ceux-ci sont une véritable réserve d'énergie et divers acides gras sont primordiaux pour le bon fonctionnement des cellules. Il est à noter que les réserves acquises avant la grossesse et pendant les six premiers mois jouent un rôle majeur. (165)

## 2. Apports nocifs principaux pour le foetus

Comme nous l'avons vu précédemment, l'alcool et le tabac ont un rôle nocif pour le *foetus* en devenir. A cette liste d'apports nocifs, nous pouvons ajouter le cannabis et la caféine.

Le risque principal de la consommation de cannabis est une diminution de la durée de la grossesse. Il a été observé plus tardivement des déficits de l'attention, une

hyperactivité ainsi que la perturbation de certains tests cognitifs chez les enfants exposés *in utero*. (165)

La caféine peut provoquer des troubles du rythme cardiaque chez le *foetus* et le nourrisson. (165)

### 3. Conservation et cuisson des aliments

La conservation et la cuisson des aliments diminuent fortement la biodisponibilité des folates largement présents dans l'alimentation. En effet, ils sont très instables et rapidement détruits par la chaleur, la lumière et l'oxydation. De plus, la longueur de la chaîne peptidique des polyglutamates et la présence d'inhibiteurs de conjuguases et d'autres facteurs dans les aliments peuvent modifier leur qualité d'absorption. (7) Il faut conseiller à la future mère de se laver soigneusement les mains avant et après toute manipulation des aliments. Elle doit laver les crudités de manière à éliminer toute trace de terre. Concernant son réfrigérateur elle doit suivre la température de celui-ci et placer les aliments les plus fragiles dans la zone la plus froide, elle doit aussi le nettoyer et le désinfecter régulièrement. Les restes doivent être consommés dans les 72h maximum. La cuisson des aliments doit être scrupuleusement respectée et ainsi la viande doit être bien cuite (c'est-à-dire que le cœur rouge doit devenir beige-rosé). La patiente doit vérifier l'origine des œufs quand elle les achète afin de ne pas contracter de salmonellose. Afin de prémunir la mère de la listériose qui peut causer la mort *in utero* du *foetus* la future mère doit éviter les fromages à pâte molle à croûte fleurie notamment au lait cru, ainsi que les charcuteries crues et les produits d'origine animale consommés crus ou peu cuits. Si la sérologie de la toxoplasmose est négative, la femme enceinte doit éviter toute viande crue ou peu cuite, fumée ou marinée ainsi que les légumes, fruits ou herbes aromatiques qui seraient consommés crus ou mal lavés. (165)

### 4. L'activité physique

L'activité physique modérée permet d'éviter des complications comme le diabète gestationnel ou la pré-éclampsie, de plus elle permet à la future mère de conserver un meilleur équilibre psychologique et nutritionnel. Il faudra toutefois que la patiente se réfère à son gynécologue en cas de grossesse à risque. (165)

## VIII. Réalisation d'une fiche conseil à destination des pharmaciens d'officine

### 1. Pharmacien en consultation périconceptionnelle

L'interrogatoire au comptoir devra s'appuyer notamment sur les multiples facteurs de risques maternels évoqués précédemment : consommation d'alcool, tabagisme actif, femme épileptique, prise d'une contraception oestroprogestative, femme diabétique de type 1, femme possédant une mutation C677T MTHFR, femme obèse ou présentant des TCA comme l'anorexie ou la boulimie ; prise d'antifoliques, maladies du tube digestif comme la maladie cœliaque ou les MICI. A l'aide de toutes ces données, il pourra évaluer si la patiente se situe dans une population à risque de carence en folates ou si l'un des troubles causé par la pathologie peut être réduit par la prise d'acide folique. Il faudra aussi qu'il informe la patiente sur les risques fœtaux si celle-ci ne se supplémente pas : les AFTN, le risque potentiel d'autisme, le développement de cancers et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte, de potentiels troubles neurologiques. Concernant la prescription le pharmacien pourra la faire en délivrant des médicaments contenant de l'acide folique dosés à 0.4 mg. Concernant le dosage de 5 mg, le pharmacien se concertera avec les différents professionnels de santé impliqués afin d'éventuellement faire un dosage des folates et évaluer avec précision la carence potentielle. Il insistera sur les bornes de prescription qui sont de 1 mois avant minimum (dans l'idéal dès le désir de grossesse) et de 2 mois après la conception ou bien des compléments alimentaires contenant de l'acide folique dosé de manière adéquate ; tout en évaluant le bénéfice-risque des compléments multivitaminés.

### 2. Outils mis à disposition pour l'entretien au comptoir

Notre travail a permis de réaliser une fiche conseil globale qui peut s'utiliser tous les jours dans le cadre de l'exercice officinal.

## Fiche conseil : délivrance de l'acide folique

### Quand ?

- Évocation du désir d'enfant
- Achat d'un test de grossesse
- Arrêt de contraception
- Demande de vitamines prénatales
- Annonce de grossesse

### Recherche de facteurs de risques

- Alcool
- Tabac
- Prise d'antiépileptiques
- Contraception oestroprogestative
- Diabète de type 1
- Mutation C677T MTHFR
- Obésité
- TCA
- Prise d'antifoliques
- MICI, maladie coeliaque

### Information sur les risques fœtaux

- AFTN
- Risque d'autisme
- Maladies cardiovasculaires
- Cancer colorectal

### Délivrance du dosage 0,4 mg

- Grossesse sans FDR
- Tabac \*
- Contraception oestroprogestative \*
- Diabète de type 1 \*
- Mutation C677T MTHFR \*
- Obésité \*

\*Principe de précaution

### Délivrance du dosage 5 mg

- Alcool
- Prise d'antiépileptiques
- Prise d'antifoliques
- Antécédent de fœtus atteints d'AFTN
- TCA
- MICI, maladie coeliaque

\*FDR = facteurs de risques



---

# CONCLUSION

---

De nos jours, l'acide folique à 0.4 mg est utilisé pour la prévention primaire des AFTN chez les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir. Le dosage de 5 mg est utilisé pour les anémies macrocytaires par carence en acide folique, pour les troubles chroniques de l'absorption intestinale, pour la malnutrition, l'éthylisme, ainsi que dans le cadre d'antécédents d'AFTN.

Afin de mieux comprendre les étiologies et les conséquences de ces carences, il était primordial de comprendre le métabolisme et les fonctions de l'acide folique. De là nous pouvons aisément comprendre les mécanismes de carence puisque l'absorption se fait au niveau intestinal et que le stockage des folates se fait au niveau du foie. Le cycle des folates permet de comprendre qu'ils sont indispensables à toute division cellulaire et qu'ils sont à la base de nombreuses réactions intervenant dans la synthèse d'acides nucléiques et acides aminés. Il nous a paru légitime d'étayer les analyses biologiques réalisées en cas de carence, même si celles-ci ne se font pas en routine, en effet, le pharmacien d'officine est souvent confronté aux questions sur les conditions de réalisation de ces tests.

Grâce à une meilleure compréhension du métabolisme et des fonctions de l'acide folique, nous avons pu développer les étiologies des déficits en folates et les populations à risque concernées. Les manifestations cliniques évoquées peuvent être des signes d'alerte au comptoir (anémie macrocytaire carentielle sur un bilan biologique, diarrhée persistante, dépression, troubles cognitifs) même si certains d'entre eux doivent encore être analysés via des études plus poussées. Des pathologies au plus long terme peuvent se déclencher comme les cancers colorectaux ou des pathologies ischémiques mais restent encore à confirmer.

Les femmes à risque de carence sont celles consommant de l'alcool qui entraîne une diminution des apports, une malabsorption intestinale ainsi que des altérations dans le métabolisme hépatobiliaire des folates et de la toxicité de l'acétaldéhyde. On retrouve aussi les patientes sous antiépileptiques, ces derniers engendrent une inhibition de la résorption intestinale, une augmentation du turn-over des folates et une induction des cytochromes P450. Le tabagisme joue également un rôle sur le métabolisme et l'oxydoréduction, tandis que les oestroprogestatifs interfèrent avec la résorption intestinale à l'origine d'une diminution des taux plasmatiques des folates. L'acide folique utilisé dans le diabète de type 1 permettrait de bloquer l'oxydation induite par l'hyperglycémie et par conséquent de diminuer le risque de malformations congénitales. La mutation C677T MTHFR provoque pour sa part une augmentation des concentrations sanguines en homocystéine qui s'accroît en cas de déficit en folates. L'obésité reste une étiologie encore controversée du fait des pathologies qu'elle induit et qui seraient à la base de carence en folates. Les troubles de la conduite alimentaire créent des insuffisances d'apports en folates. Pour finir, les antifoliques inhibent

différents protagonistes du cycle des folates, tandis que les maladies du tube digestif engendrent des malabsorptions des folates au niveau de l'intestin.

Les pathologies fœtales spécifiques de carence en folates sont les AFTN, trop souvent cantonnées *au spina bifida*. En effet, nous avons montré que d'autres AFTN plus graves existaient comme les encéphalocèles, l'anencéphalie, le craniorachisis et l'iniencéphalie. Des études semblent montrer que les folates auraient un rôle dans l'autisme qui pourrait se développer à la suite d'une mauvaise fermeture du tube neural présent dans le cerveau.

Ces données, précieuses pour orienter et conseiller la patiente permettent au pharmacien d'optimiser la prise en charge de la patiente à risque de carence. Cependant, notre étude a montré que l'équipe officinale ne connaissait pas parfaitement les recommandations concernant la prescription de l'acide folique d'où l'élaboration de fiches conseils pouvant être utilisées au comptoir. De plus, l'équipe officinale peut trouver des informations détaillées en fonction de chaque situation à risque de carence, englobant le trouble dans son ensemble, et pas uniquement la supplémentation en acide folique. Le pharmacien a en effet un rôle de prévention et d'information, il se doit donc de sensibiliser les femmes en période périconceptionnelle sur la nécessité d'une supplémentation en acide folique. Il apparaît aussi que certains types de carence ne sont pas encore assez étudiés (tabac, oestroprogestatifs, diabète de type 1, mutation C677T, obésité) et que le principe de précaution s'impose avec le dosage à 0.4 mg alors que celui de 5 mg pourrait être plus approprié.

La HAS a publié en 2009 un document s'intitulant « Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer ». Ce document aurait pu être à la base de réalisation d'entretiens à l'officine et de coopération entre professionnels de santé. Néanmoins, le pharmacien y est exclu alors qu'il reste l'un des professionnels de santé les plus accessibles et disponibles. De plus, il est en contact fréquent avec le public, il connaît de manière globale sa patientèle et a souvent instauré une relation de confiance avec elle. Le contenu de la consultation préconceptionnelle ne concerne pas entièrement le pharmacien mais celui-ci pourrait jouer un rôle dans l'information donnée pour aider la femme dans la préparation de sa future grossesse. Il peut délivrer des messages de prévention et des conseils hygiéno-diététiques après avoir analysé de potentiels facteurs de risque. Il peut également effectuer des interventions adaptées en réponse à un problème de santé identifié (tabac, alcool, substances psychoactives, surpoids...) et renseigner la patiente sur les démarches à suivre en cas de maladie chronique ou génétique, d'infertilité ou encore de problèmes de santé lors d'une grossesse précédente.

Devant l'évolution du métier du pharmacien et les progrès en matière de coopération multidisciplinaire et interprofessionnelle il semble devenu intéressant d'inclure le pharmacien dans cette démarche si ce document est revu dans les années à venir.

## **Bibliographie :**

1. Définition vitamine. In: Le petit Larousse 2010. Larousse. Paris, France; 2009. p. 1818.
2. MINDELL E. Le guide des vitamines et suppléments. Modus Vivendi. Montréal, Canada; 2010. 588 p.
3. MILLION E. Supplémentation et grossesse. Sauramps médical. Montpellier, France; 2008. 396 p.
4. ANCEL D., BARRAUD H., PEYRIN-BIROULET L. et al. Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale. Gastroentérologie Clin Biol. 2004;28:582- 92.
5. ANSES agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Vitamine B9 ou acide folique [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>
6. Thierry Souccar Ed. Les aliments riches en vitamine B9 [Internet]. [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.thierrysouccar.com/nutrition/info/les-aliments-riches-en-vitamine-b9-2131>
7. BLACHE D., DURAND P., PROST M. Déficiences en folates et pathologie cardiovasculaire. Rev Fr Lab. 1998;1998(307):45- 54.
8. GUILLAND J-C. Encyclopédie des vitamines : du nutriment au médicament. TEC et DOC. Vol. 1. Cachan, France; 2009. 847 p.
9. ALLAIN P. Acide folique [Internet]. Pharmacorama (connaissance des médicaments). 2008 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitamines10.php>
10. AZAIS H., BACH S., MOUSSARON A. et al. FR alpha : une cible pour la thérapie photodynamique prophylactique des métastases péritonéales ovariennes? Bull Cancer (Paris). 2014;101(12):1109- 13.
11. VILKAS M. Vitamines : mécanismes d'action chimique. Hermann. Paris, France; 1994. 167 p.
12. Université d'Angers. Anémies macrocytaires et anémies mégalo-blastiques [Internet]. 2011 [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/29-anemies-macrocytaires>
13. SFBC Société française de biologie clinique. B12 et folates [Internet]. 2009 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/VitaminB12.html?tab=2>
14. DEL CORSO A., GARNOTEL R., LEGRAND A. et al. Le guide des examens biologiques [Internet]. Le quotidien du pharmacien. Malakoff, France; 2008 [cité 22 août 2016]. 67 p. Disponible sur: [http://www.sfbc.asso.fr/sites/default/files/Guide%20exam%20bio%20\(5\)%2018-01-08.pdf](http://www.sfbc.asso.fr/sites/default/files/Guide%20exam%20bio%20(5)%2018-01-08.pdf)
15. GUILLAND J-C., AIMONE-GASTIN I. Vitamine B9. Rev Prat. 2013;63:1079- 84.

16. Labtest. Homocystéine [Internet]. [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/Homocysteine.html?mode=print>
17. ZITTOUN J. Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. Immuno-Anal Biol Spéc. 1992;7:9- 15.
18. MP BIOMEDICALS. Guide d'utilisation du coffret SimulTRAC-SNB pour dosage radio-immunologique Vitamine B12 / Folates. 2016.
19. CAMOIN-JAU L. Pharma-Mémo 2013 : fiches de synthèse d'hématologie. Vernazobres-Grego. Vol. 1. Paris, France; 2013. 223 p.
20. Définition anémie. In: Le petit larousse 2010. Larousse. Paris, France; 2009. p. 1818.
21. OMS Organisation mondiale de la santé. Maladies Cardiovasculaires [Internet]. Organisation mondiale de la santé. 2015 [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
22. Assurance Maladie. Comprendre le cancer colorectal : colon et rectum - ameli-santé [Internet]. Améli Santé Assurance Maladie. 2016 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/cancer-colorectal/les-cancers-du-colon-et-du-rectum-et-leurs-facteurs-de-risque.html>
23. NECKER P. Consommation d'alcool et statut nutritionnel. Alcool Eff Sur Santé. 2001;251- 66.
24. HAS Haute autorité de santé. Troubles causés par l'alcoolisation foetale : repérage [Internet]. 2013 [cité 9 févr 2016] p. 46. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/troubles\\_causes\\_par\\_lalcoholisation\\_foetale\\_reperage-\\_rapport\\_delaboration.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/troubles_causes_par_lalcoholisation_foetale_reperage-_rapport_delaboration.pdf)
25. LEVY-CHAVAGNAT D. Grossesse et épilepsie. Actual Pharm. 2008;47:22-4.
26. CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique [Internet]. 2007 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.apesac.org/telechargement/Facs69.pdf>
27. PILLON F. Epilepsie, anti-épileptiques et grossesse. Actual Pharm. 2010;49:43-5.
28. COTTIN J., GOURAUD A. Antiépileptiques de nouvelle génération au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. Elsevier Ed. 2012;24-6.
29. DUPONT S. Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse). Presse Médicale. 2011;40:279-86.
30. Evidal. Valproate de sodium [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=4882#gross>
31. Evidal. Phénytoïne [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=5060#gross>
32. Evidal. Phénobarbital [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=13082#d16592e494>
33. FAURE S. Médicaments antiépileptiques (2/2). Actual Pharm. 2015;54:51-4.

34. Evidal. Lévétiracétam [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=18342#gross>
35. Evidal. Oxcarbazépine [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=16777#gross>
36. Evidal. Topiramate [Internet]. [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=6177#gross>
37. PERRIOT J. Tabagisme maternel et paternel : l'excès de risque lié au tabagisme chez la femme enceinte. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Elsevier Ed. 2005;95-100.
38. DAUTZENBERG M. Perturbations des examens biologiques liées au tabagisme chez la femme enceinte : une porte d'entrée pour parler du tabac. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Elsevier Ed. 2005;279-91.
39. HENNEN G. Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne. De Boeck. Louvain-la-Neuve, Belgique; 1996. 784 p.
40. GRAESSLIN O., QUEREUX C. Mise au point sur la contraception. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Elsevier Ed. 2005;529-56.
41. BARJOT P., COHEN D., GRAESSLIN O. et al. Grossesses survenant sous contraception orale : les leçons de l'étude GRECO. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006;(34):120-6.
42. Evidal. Daily Gé [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=19360#effet>
43. Evidal. Adepal [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=318>
44. Evidal. Ludeal [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=18906>
45. Evidal. Leeloo [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=86070>
46. Evidal. Belara [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=71243#effet>
47. Evidal. Triella [Internet]. [cité 5 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=16764#effet>
48. Evidal. Triafermi [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=19370>
49. Evidal. Melodia [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=10709>
50. Evidal. Minesse [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=11020>
51. Evidal. Carlin [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=74839>

52. Evidal. Harmonet [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=7965>
53. Evidal. Désobel gé [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=95812>
54. Evidal. Mercilon [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=10741>
55. Evidal. Varnoline [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=17269>
56. Evidal. Jasmine [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=9545>
57. Evidal. Jasminelle [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=74657>
58. Evidal. Yaz [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=90681>
59. Evidal. Stediril [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=15536>
60. Evidal. Qlaira [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=91294>
61. Evidal. Diane [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=5099>
62. Evidal. Minerva [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=11019>
63. Evidal. Patch Evra [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=20472>
64. Evidal. Anneau vaginal Nuvaring [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=63857>
65. Evidal recos. Diabète de type 1 [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showReco.html?recold=1708>
66. MORIN C., REY E., SKALLI S. et al. Grossesse et diabète de type 1 : impact du schéma d'insulinothérapie intensive sur la croissance fœtale. *Médecine Mal Métaboliques*. 2015;180-5.
67. SFBC Société française de biologie clinique. Mutation du gène MTHFR [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/mthfr.html?mode=print>
68. HAS Haute autorité de santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. 2011 [cité 22 août 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours)
69. DERUELLE P. Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011;39:100-5.



70. DONNAN J., SIKORA L., WALSH S. et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of spina bifida. *NeuroToxicology*. 2016;60:12.
71. HAS Haute autorité de santé. Anorexie : prise en charge [Internet]. 2010 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/reco2clics\\_-\\_anorexie\\_mentale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/reco2clics_-_anorexie_mentale.pdf)
72. HAS Haute autorité de santé. Boulimie et hyperphagie boulimique : repérage et éléments généraux de prise en charge [Internet]. 2015. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp\\_cadrage\\_boulimie\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_cadrage_boulimie_mel.pdf)
73. BAUDIN B. Malnutrition et sous alimentation. *Rev Francoph Lab*. 2014;2014:25-37.
74. Evidal. Méthotrexate [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=10852>
75. HERON J-F. Les antimétabolites (1) [Internet]. *Oncoprof*. 2010 [cité 27 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09\\_Chimiotherapie/g09\\_ct03.php](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct03.php)
76. LE JEUNNE C. Risques des médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs au cours de la grossesse. *Rev Médecine Interne*. 2011;32:31-5.
77. Evidal. Pémétréxed [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=83734>
78. Evidal. Raltitrexed [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=16551>
79. DONG Y., WANG X, ZHANG J. et al. Raltitrexed's effect on the development of neural tube defects in mice is associated with DNA damage, apoptosis, and proliferation. *Mol Cell Biochem*. 2015;398:223-31.
80. COSNES J., NION-LARMURIER I. Les complications de la maladie coeliaque. *Pathol Biol*. 2011;(61):21-6.
81. GLORO R., JUSTUM A., PIQUET M-A., et al. Traitements nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ? *Gastroentérologie Clin Biol*. 2006;(30):262-71.
82. HAS Haute autorité de santé. Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten [Internet]. 2007. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_maladie\\_coeliaque.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_maladie_coeliaque.pdf)
83. AFDIAG Association Française Des Intolérants Au Gluten. La maladie coeliaque [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://www.afdiag.fr/intolerance-au-gluten/la-maladie-coeliaque/>
84. Assurance Maladie. Maladie de Crohn : définition et facteurs favorisants [Internet]. Améli Santé Assurance Maladie. 2015 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/maladie-de-crohn.html>

85. HAS Haute autorité de santé. Rectocolite hémorragique évolutive [Internet]. 2008. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide\\_medecin\\_rch\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf)
86. AMATE P., BOUHNİK Y., SEIRAFI M. et al. Gynécologie, obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2011;612-9.
87. DNA Direct. Learn: What Is Spina Bifida? [Internet]. 2013 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <https://services.dnadirect.com/grc/patient-site/prenatal-screening/learn-what-is-spina-bifida.html>
88. LARSEN W. Embryologie Humaine. De Boeck. Louvain-la-Neuve, Belgique; 1996. 548 p.
89. Orphanet. Spina Bifida Isolé [Internet]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. 2005 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=823](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=823)
90. Larousse. Définition spina bifida [Internet]. Larousse médical. 2015 [cité 7 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/spina-bifida/16213>
91. Larousse. Définition encéphalocèle [Internet]. Larousse médical. 2015 [cité 4 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/enc%C3%A9phaloc%C3%A8le/12763>
92. Orphanet. Anencéphalie/excencéphalie isolée [Internet]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. 2006 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=1048](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1048)
93. Orphanet. Craniorachischisis [Internet]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. 2010 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=63260](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=63260)
94. Orphanet. Iniencephalie [Internet]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. 2010 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=63259](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=63259)
95. M JM. (anonyme). Autisme et déficit en folates : la piste de la grossesse. Rev Francoph Lab. 2013;2013:14.
96. Orphanet. Autisme [Internet]. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. 2015 [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=106](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=106)
97. MARSOLLIER V. L'acide folique contre le risque d'autisme [Internet]. Science actualités. 2013 [cité 1 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/science-actualites/detail/news/lacide-folique-contre-le-risque-dautisme/?tx\\_news\\_pi1\[controller\]=News&tx\\_news\\_pi1\[action\]=detail&cHash=e4aa9888c285a788c930ade4a9232cc4](http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/science-actualites/detail/news/lacide-folique-contre-le-risque-dautisme/?tx_news_pi1[controller]=News&tx_news_pi1[action]=detail&cHash=e4aa9888c285a788c930ade4a9232cc4)
98. BRESNAHAN M., ROTH C., SUREN P. et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. JAMA. 2013;309(6):570-7.

99. BERTHELEMY S. Apports nutritionnels nécessaires chez la femme enceinte. *Actual Pharm.* 2011;50:12-8.
100. DAMASE-MICHEL C., MONSTASTRUC J-L., SALGUES M. et al. Connaissances des femmes en âge de procréer sur l'acide folique : des progrès à faire ! *Thérapie.* 2016;5.
101. BIENIAS J., EVANS D., MORRIS M. et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol.* 2005;62:641-5.
102. BOCQUET A., BRESSON J-L., VIDAILHET M. et al. Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée. *Archives de Pédiatrie.* Elsevier Ed. 2008;1223-31.
103. JACQUES P., MORRIS M., ROSENBERG I., et al. Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:193-200.
104. CHANG S., LEITZMANN M., STOLZENBERG-SOLOMON R. et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;(83):895-904.
105. HULTDIN B., JOHANSSON I., VAN GUELPEL B. et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut.* 2006;(55):1461-6.
106. BARON J., COLE B., SANDLER R. et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas : a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007;(297):2351-9.
107. KIM Y. et al. Folate : a magic bullet or a double edged-sword for colorectal cancer prevention ? *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:267-92.
108. OMS Organisation mondiale de la santé. Recommandations sur l'enrichissement des farines de blé et de maïs Rapport de réunion : déclaration de consensus provisoire [Internet]. 2009 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/wheat\\_maize\\_fort\\_fr.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/wheat_maize_fort_fr.pdf)
109. DILIGENT C., FORGES T., PELLANDA H. et al. Do folates have an impact on fertility ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008;36:930-9.
110. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [Internet]. Canadian Women's Health Network/Le réseau canadien pour la santé des femmes. 2013 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cwhn.ca/fr/node/44805>
111. ANGLADE C., BICHERON F., BLOCH J. et al. Alcool et grossesse parlons en : guide à l'usage des professionnels de santé [Internet]. 2011 [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool\\_et\\_grossesse\\_parlons-en2.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool_et_grossesse_parlons-en2.pdf)
112. HAS Haute autorité de santé. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte [Internet]. 2014 p. 54. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil\\_delaboration\\_reperage\\_alcool\\_cannabis\\_tabac\\_-\\_rapport\\_delaboration.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/outil_delaboration_reperage_alcool_cannabis_tabac_-_rapport_delaboration.pdf)
113. BIQUARD F., FOURNIE A., SALONNE C. et al. Alcool et grossesse. *EMC-Gynécologie-Obstétrique.* 2004;1:88-95.

114. Evidal. Acide folique 5 mg [Internet]. 2015 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=18855>
115. SABOURDY C. 10 frequent questions about the pregnancy during an epilepsy. *Prat Neurol - FMC*. 2012;304-13.
116. HAS Haute autorité de santé. Texte des recommandations : grossesse et tabac [Internet]. 2004 [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse\\_tabac\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf)
117. HIRSCH A., LE MAITRE B. Pharmacien et tabac : prise en charge de l'arrêt du tabac [Internet]. CESPHEM éducation et prévention pour la santé; 2007 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Pharmacien-et-tabac-Prise-en-charge-de-l-arret-du-tabac-fiche-technique-Mai-2007>
118. Nicorette. Test de Fagerström [Internet]. 2016 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.nicorette.fr/test-de-fagerstrom>
119. Assurance Maladie. L'arrêt du tabac [Internet]. Améli Santé Assurance Maladie. 2016 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/l-arret-du-tabac/la-prise-en-charge-des-substituts-nicotiniques.php>
120. Santé P. La vitamine B9 pour réduire les risques de malformations du tube neural chez le fœtus [Internet]. Passeportsanté.net. 2006 [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine\\_b9\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_b9_ps)
121. HAS Haute autorité de santé. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [Internet]. 2009 [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet\\_de\\_grossesse\\_informations\\_messages\\_de\\_prevention\\_examens\\_a\\_proposer\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_argumentaire.pdf)
122. DOUGLAS R., WILSON MD. Supplémentation préconceptionnelle en vitamines / acide folique 2007 : Utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(12):1014-26.
123. Evidal recos. Risque cardiovasculaire : prévention [Internet]. [cité 27 mars 2017]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showReco.html?recold=2713>
124. Evidal recos. Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en milieu médical. <http://evidal.fr/showReco.html?recold=2707>.
125. HAS Haute autorité de santé. Fiche de conseils pour l'alimentation [Internet]. 2013 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02\\_cons\\_pra\\_obesite\\_adulte\\_conseils\\_pratiques\\_alimentation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_cons_pra_obesite_adulte_conseils_pratiques_alimentation.pdf)
126. DOSSO M., RAPIN A., SCAPUSO J. Obésité et grossesse [Internet]. 2012 [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2011\\_2012/rapports/Rapport\\_obesite\\_grossesse.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2011_2012/rapports/Rapport_obesite_grossesse.pdf)

127. HUBIN-GAYTE M. Troubles des conduites alimentaires et maternité : analyse de forums sur internet. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2011;169(10):615-20.
128. HAS Haute autorité de santé. Anorexie mentale : un repérage précoce et un suivi pluridisciplinaire [Internet]. 2010 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1023325/fr/anorexie-mentale-un-reperage-precoce-et-un-suivi-pluridisciplinaire](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1023325/fr/anorexie-mentale-un-reperage-precoce-et-un-suivi-pluridisciplinaire)
129. Questionnaire SCOFF pour dépister l'anorexie et la boulimie [Internet]. PROFIL : le centre de référence pour professionnels sur les troubles de l'alimentation et de l'image corporelle au masculin. 2016 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://profil.org/questionnaire-scoff-depister-lanorexie-boulimie/>
130. HUBIN-GAYTE M., SQUIRES C. Etude de l'impact de la grossesse à travers l'utilisation du questionnaire SCOFF. *Evol Psychiatr (Paris).* 2012;77(2):201-12.
131. HAS Haute autorité de santé. Commission de la transparence : méthotrexate [Internet]. 2010. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/methotrexate\\_bellon\\_-\\_ct-\\_8473.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/methotrexate_bellon_-_ct-_8473.pdf)
132. HAS Haute autorité de santé. Commission de la transparence : pémetrexed [Internet]. 2010. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/alimta\\_-\\_ct-7892.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/alimta_-_ct-7892.pdf)
133. HAS Haute autorité de santé. Commission de la transparence : raltitrexed [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/tomudex\\_\\_reeval\\_liste\\_en\\_sus\\_avis2\\_ct13562.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/tomudex__reeval_liste_en_sus_avis2_ct13562.pdf)
134. HANCOCK R., KOREN G. Maladie cœliaque durant la grossesse [Internet]. The college of family physicians of canada. 2004 [cité 29 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cfpc.ca/projectassets/templates/resource.aspx?id=3205&langType=3084>
135. SAVOYE G. Conseil de pratique : traitements des MICI et grossesse [Internet]. SNFGE : société nationale française de Gastro-entérologie; 2014 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp031-traitements-des-mici-et-grossesse\\_2014.pdf](http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp031-traitements-des-mici-et-grossesse_2014.pdf)
136. AMATE P., DUCARME G., SEIRAFI M. et al. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse [Internet]. CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français; 2010 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2010\\_GO\\_119\\_ducarmer.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2010_GO_119_ducarmer.pdf)
137. Les ingrédients des compléments alimentaires : vitamine B9 [Internet]. Eureka Santé Vidal. 2015 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <http://eureka.sante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b9-m-acide-folique.html>
138. Evidal. Acide folique 0.4 mg [Internet]. 2015 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=19175>
139. Acide folique 0.4 mg [Internet]. Thériaque. 2009 [cité 22 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=14347&info=POS>

140. Evidal. Spécialités pharmaceutiques proche de : acide folique 0.4 mg cp [Internet]. 2016 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showEquivalent.html?productId=19175>
141. Thériaque. Acide folique 5 mg [Internet]. 2015 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=31474&info=EFF ET>
142. Evidal. Anémie macrocytaire par carence en acide folique [Internet]. 2016 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showIndication.html?id=45>
143. Evidal. Tardyféron b9 [Internet]. 2016 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=16003>
144. Evidal. Les excipients à effet notoire [Internet]. 2011 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
145. AFSSAPS Agende française de sécurité sanitaire des produits de santé. Liste des excipients à effet notoire : mise à jour de la liste et des libellés selon le guideline européen 2003 [Internet]. 2009 [cité 21 nov 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf)
146. SCHLIENGER J-L. Etat des lieux des compléments alimentaires chez la femme enceinte. Médecine Mal Métaboliques. 2011;5(5):521-32.
147. GUILLONNEAU M., JACQZ-AIGRAIN. Les effets tératogènes de la vitamine A et de ses dérivés. Arch Pédiatrie. 1997;4(9):867-74.
148. ANSES agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Vitamine A et caroténoïdes provitaminiques [Internet]. 2016 [cité 29 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-carot%C3%A9no%C3%AFdes-provitaminiques>
149. BORSON-CHAZOT F., KERIEL-GASCOU M.,PATEY-PIRRA S. Bénéfices et risques d'une supplémentation en iode des femmes enceintes : une revue des études observationnelles et expérimentales en régions de carence iodée légère à modérée. Rev Dépidémiologie Santé Publique. 2014;62(1):65-74.
150. CARON P., GLINOER D., LECOMTE P. Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et de l'allaitement. Ann Endocrinol. 2006;67(4):281-6.
151. Laboratoire Merck. Femibion [Internet]. Femibion. 2016 [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.gammefemibion.fr/les-solutions/produit/femibion-grossesse-metafolin.html>
152. Evidal. Femibion metafolin 800 grossesse [Internet]. [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showPack.html?packId=426279>
153. Evidal. Femibion grossesse metafolin + DHA [Internet]. 2016 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://evidal.fr/showPack.html?packId=270580>

154. LAPILLONNE A. Acides gras oméga-3 et oméga-6 au cours de la grossesse et de la petite enfance. Cah Nutr Diététique. 2007;42(Hors série 1):38-42.
155. Laboratoires IPRAD. Gestarelle G [Internet]. 2016 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.laboratoiresiprad.com/produits/gestarelle-grossesse/>
156. Arkopharma. Arkovital Acide Folique - vitamine B9 [Internet]. 2016 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.arkopharma.fr/produits/complements.../arkovital-acide-folique.html#.VuWYh-bF6p0>
157. Eureka Vidal. Gynéfam® et Gynéfam® XL [Internet]. 2016 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id9142-GYNEFAM-et-GYNEFAM-XL.html>
158. Evidal. Gynéfam Oro [Internet]. 2013 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/12996/gynefam\\_oro\\_poudre\\_orodispersible\\_nouveau\\_c\\_omplement\\_alimentaire\\_pour\\_les\\_femmes\\_enceintes/](https://www.vidal.fr/actualites/12996/gynefam_oro_poudre_orodispersible_nouveau_c_omplement_alimentaire_pour_les_femmes_enceintes/)
159. Effinov. Materninov [Internet]. 2013 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.effinov-nutrition.fr/effinov-maternite/367-effinov-maternite-materninov-1.html>
160. Eureka Vidal. Oligobs(r) [Internet]. 2016 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-vf650001n0-OLIGOBS-GROSSESSE.html>
161. Laboratoire Nutergia. ERGYNATAL [Internet]. 2010 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergy-natal\\_BQ.php](http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/specifiques-femme/nutergia-ergy-natal_BQ.php)
162. Laboratoire Léro. Natalience (r) [Internet]. 2014 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.lero.fr/activ/natalience/>
163. Laboratoire Azinc. Azinc(r) Grossesse [Internet]. 2014 [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.azinc.fr/de-a-a-zinc-grossesse-60-gelules/>
164. Laboratoire Solgar Vitamins. Prenatal Nutrients [Internet]. 2016 [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.solgar.be/fr/produits/complexe-de-multivitamines-et-mineraux/prenatal-nutrients/>
165. INPES Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Le guide nutrition pendant et après la grossesse [Internet]. 2007 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1060.pdf>

## **Annexes**

Annexe n°1 : questionnaire à destination de l'équipe officinale concernant ses connaissances sur l'acide folique

1. Quel est votre statut au sein de l'officine ?
  - Pharmacien
  - Préparateur
  - Etudiant en pharmacie
  
2. Quelles sont les bornes de prescription de l'acide folique ?
  - Dès le désir de grossesse jusqu'à 8 semaines après la conception
  - Dès le désir de grossesse jusqu'à la fin de celle-ci
  - De 8 semaines avant la conception minimum à 4 semaines après la conception
  - De 10 semaines avant la conception minimum à 8 semaines après la conception
  
3. Proposez-vous systématiquement de l'acide folique aux femmes évoquant un désir de grossesse au comptoir ou achetant un test de grossesse ?
  - Oui
  - Non
  
4. Combien de compléments alimentaires contenant de l'acide folique pouvez-vous citer ?
  - 0
  - 1
  - 2
  - 3
  - Plus de 3
  
5. Les situations à risque de carence sont :
  - Les femmes alcooliques
  - Les femmes fumeuses de tabac
  - Les femmes atteintes de diabète de type 1
  - Les femmes atteintes de diabète de type 2
  - Les femmes ayant des troubles du comportement alimentaire
  - Les femmes en surpoids ou obèses



- Les femmes atteintes de maladie cœliaque ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

6. Les traitements à risque de carence sont:

- Les femmes épileptiques
- Les femmes sous oestroprogestatifs
- Les femmes sous progestatifs
- Les femmes sous antifoliques

7. Les manifestations possibles de la carence chez la femme en âge de procréer ou enceinte sont :

- Une anémie macrocytaire carencielle se révélant notamment par une pâleur de peau et des muqueuses ainsi qu'une fatigue
- Une diarrhée
- Une constipation
- Des pétéchies sur le tronc

8. Les pathologies fœtales pouvant être consécutives à une carence en folates sont :

- Le spina bifida
- L'encéphalocèle
- Une ectrodactylie
- L'anencéphalie
- Le craniorachisis
- L'iniencéphalie
- La phocomélie

## Annexe n°2 : questionnaire AUDIT adapté à la femme enceinte

1. Combien de fois vous arrivait-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

Si vous ne consommez pas d'alcool, passez directement à la question 9.

2. Combien de verres standards buviez-vous ordinairement un jour où vous buvez de l'alcool?

- Un ou deux
- Trois ou quatre
- Cinq ou six
- Sept à neuf
- Dix ou plus

3. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrivait-il de boire six verres standard ou plus ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

4. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir de ce qui s'était passé la nuit précédente, parce que vous aviez bu ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

5. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous ressenti un sentiment de culpabilité ou de regret après avoir bu ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

6. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous observé que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire après avoir commencé à consommer de l'alcool ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

7. Dans les douze derniers mois, combien de fois avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous remettre en forme ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

8. Dans les douze derniers mois, combien de fois n'avez-vous pas pu faire ce que normalement vous auriez dû faire, parce que vous aviez bu ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

9. Vous êtes-vous blessée ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?

- Jamais
- Oui, mais pas dans les douze derniers mois
- Oui, au cours des douze derniers mois

10. Est-ce qu'un ami, un médecin ou un autre professionnel de santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?

- Jamais
- Oui, mais pas dans les douze derniers mois
- Oui, au cours des douze derniers mois

11. Combien de fois vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

12. Combien de verres standards buvez-vous ordinairement un jour où vous buvez de l'alcool ?

- Un ou deux
- Trois ou quatre
- Cinq ou six
- Sept à neuf
- Dix ou plus

13. Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire six verres standard ou plus ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

## Annexe n°3 : questionnaire FACE

1. A quelle fréquence vous arrive-t-il de consommer des boissons contenant de l'alcool ?

- Jamais
- Une fois par mois ou moins
- 2 à 4 fois par mois
- 2 à 3 fois par semaine
- 4 fois ou plus par semaine

2. Combien de verres standards buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- Un ou deux
- Trois ou quatre
- Cinq ou six
- Sept à neuf
- Dix ou plus

3. Votre entourage vous a-t-il fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?

- Non
- Oui

4. Avez-vous déjà eu besoin d'alcool le matin pour vous sentir en forme ?

- Non
- Oui

5. Vous arrive-t-il de boire et de ne plus vous souvenir ensuite de ce que vous avez pu dire ou faire ?

- Non
- Oui

## Annexe n°4 : questionnaire de Fagerström

1. Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?

- Dans les 5 premières minutes (3 points)
- Entre 6 et 30 minutes (2 points)
- Entre 31 et 60 minutes (1 point)
- Après 60 minutes (0 point)

2. Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?

- Oui (1 point)
- Non (0 point)

3. À quelle cigarette de la journée renonceriez-vous le plus difficilement ?

- La première le matin (1 point)
- N'importe quelle autre (0 point)

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?

- 10 ou moins (0 point)
- 11 à 20 (1 point)
- 21 à 30 (2 points)
- 31 ou plus (3 points)

5. Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?

- Oui (1 point)
- Non (0 point)

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée?

- Oui (1 point)
- Non (0 point)

## Annexe n°5 : Questionnaire SCOFF

1. Vous faites-vous vomir lorsque vous avez une sensation de trop plein?

Oui/Non

2. Êtes-vous inquiète d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez?

Oui/Non

3. Avez-vous récemment perdu plus de 6,8 kg en moins de 3 mois?

Oui/Non

4. Vous trouvez-vous grosse alors même que les autres disent que vous êtes trop mince?


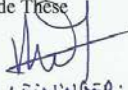


Oui/Non

5. Diriez-vous que la nourriture domine votre vie?

Oui/Non

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 juin 2017

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Marine EMOND</p> <p><u>Sujet</u> : Le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle dans le cadre de l'<i>over the counter</i></p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur      Juges : Mme Quiterie LELOUP, Pharmacien      Mr Alexandre HARLE, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier      Mme Anne-Claire DUPONT, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 19.05.2017</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>      </p> <p>M. M<sup>me</sup> LEININGER-MULLER      M. M<sup>me</sup> LEININGER-MULLER</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 19.05.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 13 JUIN 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9874</p>

