

ACIDE FOLIQUE

DEFINITION

L'acide folique est la dénomination commune de l'acide ptéroyl-monoglutamique. Plus généralement, les folates appartiennent à la famille des acides ptéroyl-glutamiques. L'acide ptéroylglutamique ou monoglutamate ne représente que 20 à 25 % de l'activité vitaminique naturelle, la majeure partie se trouvant sous forme de polyglutamates, constitués de 3 à 7 molécules d'acide glutamique sur l'acide ptéroïque.

Chez l'homme, la production endogène d'acide folique, assurée par les bactéries intestinales, est insuffisante pour couvrir les besoins métaboliques. Son origine principale est donc alimentaire. Il est présent dans de très nombreux aliments, les plus riches en folates étant les végétaux feuillus (épinards, salades, cresson, mâche...), le foie de veau, la levure de bière, le germe de blé, le chocolat. NB: les polyglutamates (la majorité de l'activité vitaminique) sont détruits à plus de 50 % à la cuisson; ils ont quasiment disparus dans les aliments en conserve ou dans les surgelés.

L'acide folique peut être dosé dans le sérum ou dans les érythrocytes (concentrations 30 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques). Les folates sériques représentent un instantané du statut vitaminique. Les folates érythrocytaires, indépendants des apports alimentaires, sont un meilleur reflet des réserves tissulaires de l'organisme.

Synonymes : folates, vitamine B9, acide ptéroylglutamique.

BIOPATHOLOGIE

Les acides ptéroyl-glutamiques (polyglutamates) sont ingérés puis hydrolysés dans le tube digestif en acide ptéroyl-monoglutamique. Celui-ci est absorbé au niveau intestinal, selon un mécanisme actif et saturable. Pendant la traversée entérocytaire, l'acide ptéroyl-glutamique subit deux réactions de réduction successives pour aboutir à l'acide tétrahydrofolique (ou THF, forme active tissulaire), puis, après méthylation, au N5 - méthyltétrahydrofolate (N5-méthyl-THF), forme active circulante et forme de stockage hépatique. Dans le foie, les réserves sont limitées à environ 4 mois, ce qui explique la fréquence élevée des carences en folates.

Les autres formes de folates sont des formes liées au THF: N5 N10 méthylène THF, N5 formimino THF, N5 formyl THF (ou acide folinique: forme utilisée en thérapeutique, qui se transforme *in vivo* en acide folique)... Ces composés sont éliminés par voie urinaire.

Leur rôle biologique est double :

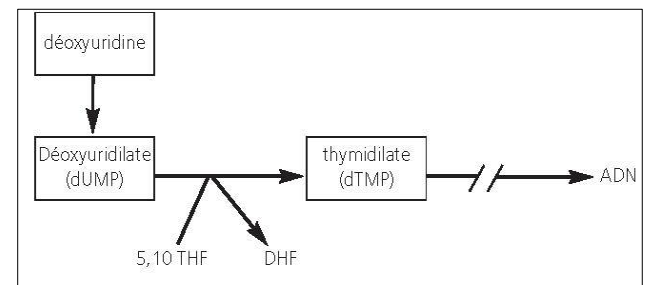
Métabolisme des acides aminés

Le THF joue un rôle de coenzyme et est impliqué dans la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine, dans le catabolisme de l'histidine (*via* la transformation de l'acide formiminoglutamique ou *FIGLU* en glutamine), dans la transformation de la sérine en glycine ainsi que dans la synthèse cérébrale de sérotonine (un déficit en acide folique pourrait être à l'origine d'une diminution de synthèse de sérotonine et entraîner des troubles comportementaux).

Synthèse de l'ADN

L'acide folique participe en tant que coenzyme au transfert de groupements formyl ou méthyl, en particulier lors de la synthèse du thymidilate (dTMP) ; la dihydrofolate réductase transforme le DHF en THF pour assurer la permanence du cycle de synthèse. Il est impliqué dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et intervient à ce titre, dans la constitution des acides nucléiques cellulaires.

Les folates sont donc impliqués dans la multiplication cellulaire, notamment dans tous les tissus à renouvellement rapide (tissu hématopoïétique, épithélium intestinal...).



La pathologie associée à l'acide folique est une pathologie carencielle. Il n'existe pas de symptomatologie liée à l'excès de folates, dans la mesure où les composés non utilisés par l'organisme sont excrétés dans les urines ou stockés dans le foie. La carence en folates, par le biais d'une anomalie de biosynthèse de l'ADN, atteint préférentiellement les lignées cellulaires à renouvellement rapide, en particulier les cellules d'origine médullaire, générant des perturbations hématologiques parfois sévères.

Chronologiquement, l'installation d'une carence en folates s'effectue selon la séquence suivante :

1. Baisse de la concentration sérique de folates,
2. Baisse de la concentration érythrocytaire de folates,
3. Hypersegmentation des polynucléaires sanguins,
4. Macrocytose sanguine avec mégalo blastose médullaire.

Au plan biologique, les manifestations hématologiques prédominent avec une anémie macrocytaire normochrome. La numération réticulocytaire est habituellement normale. Il existe souvent une neutropénie et une thrombopénie modérée associées.

Sur le frottis sanguin

- Anisocytose, anisochromie, corps de Jolly,
- hypersegmentation des polynucléaires (plus de 3 % des polynucléaires ont 5 lobes),
- plaquettes géantes.

Dans la moelle osseuse

- Mégaloblastose médullaire,
- asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique,
- érythroblastose,
- basophilie marquée,

INDICATIONS DU DOSAGE

- Recherche d'une carence en folates, évoquée notamment devant des perturbations hématologiques de type anémie normochrome macrocytaire. Toutefois, ce signe d'appel est généralement tardif, voire absent lorsqu'une carence martiale s'ajoute à la carence en folates (situation fréquente chez les personnes âgées). Dans l'exploration d'une anémie macrocytaire, le dosage de l'acide folique est associé à celui de la vitamine B12, second facteur exogène nécessaire à la synthèse d'acide nucléique.
- Eventuellement, surveillance de certains traitements antifoliques (méthotrexate...).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT

Acide folique sérique : sérum non hémolysé (proscrire le plasma).

Acide folique érythrocytaire : sang total EDTA.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ? De nombreux médicaments dits « anti-foliques » diminuent les concentrations sanguines de folates : le triméthoprime (Wellcoprim[®], Bactrim[®], Eusaprim[®]), la pyriméthamine (Malocid[®], Fansidar[®]), le méthotrexate (Lédertrexate[®], Novatrex[®]), le triamterène (Isobar[®], Prestole[®]), la nitrofurantoïne (Furadantine[®], Furadoïne[®]), l'isoniazide (Rimifon[®], Rifater[®], Rifinah[®]...)...

Les barbituriques (Gardéna[®], Alepsal[®]), la phénytoïne (Di-Hydan[®], Dilantin[®]), la cholestyramine (Questran[®]) ou la salazosulfapyridine (Salazopyrine[®]) diminuent l'absorption digestive des folates.

■ CONSERVATION ET TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

METHODES DE DOSAGE

Méthodes par compétition en milieu liquide, utilisant un traceur radioactif ou luminescent.

VALEURS DE REFERENCE

Elles peuvent varier légèrement selon les techniques de dosage et les laboratoires.

A titre indicatif :

- Folates sériques : > 3,40 ng/ml.
- Folates érythrocytaires : 130 à 600 ng/ml.

La concentration des folates dans le LCR est 3 à 4 fois plus élevée que celle des folates sériques soit > 10 ng/ml environ.

Facteur de conversion : 1 ng/ml = 2,27 nmol/l.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les concentrations sériques sont diminuées au cours de la grossesse du fait d'une captation pour les besoins du fœtus (ce qui équivaut à une augmentation des besoins chez la mère). La carence en folates serait responsable d'une augmentation de la morbidité maternelle (fausses couches spontanées, accouchements prématurés...) et d'anomalies de fermeture du tube neural chez le fœtus. Une supplémentation a été proposée ; elle n'est pas systématique en France.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- **Une diminution de la concentration sérique en folates** traduit une carence pouvant survenir dans différentes situations :

Accroissement des besoins

- Grossesse, allaitement : la carence est fréquente surtout en fin de grossesse et en cas de grossesse multiple,
- anémies hémolytiques congénitales ou acquises ou hémorragiques répétées avec hyper-régénération érythrocytaire,
- infections graves aiguës.

Insuffisance d'apport

- Dénutrition (pauvreté, sénescence), anorexie,
- alcoolisme,
- cuisson prolongée de tout aliment consommé (hydrolyse).

Insuffisance d'absorption

- Maladie coeliaque, maladie de Crohn,
- Résections du grêle, gastrectomies.

Augmentation des pertes

- Hémodialyse.

Traitement médicamenteux

Cf. ci-dessus («questions à poser au patient»).

NB : une diminution des concentrations sériques des folates (parfois mais pas toujours associée à une diminution des folates dans le LCR) a été observée chez des patients présentant des troubles neurologiques (neuropathie périphérique, troubles du comportement, du sommeil ou de la mémoire, syndrome démentiel), en dehors de toute implication iatrogène.

■ **Des concentrations sériques élevées de folates** sont retrouvées après traitement par acide folique ou folinique. L'excès de folates n'est pas pathologique (élimination urinaire ou stockage dans le foie).

■ **Folates érythrocytaires**

Dans les états carenciels, la diminution de la concentration érythrocytaire en folates survient après celle des folates sériques. Ils peuvent être seuls abaissés (folates sériques normaux) en cas de déficit isolé en vitamine B12 (carence artificielle avec accumulation plasmatique de méthylTHF).

Chez les femmes enceintes, une concentration basse en acide folique érythrocytaire dosé au 28^e jour de grossesse est associé à un risque de non fermeture du tube neural (concentrations les plus faibles associées au risque le plus élevé).

Des concentrations érythrocytaires élevées peuvent être observées en cas de forte réticulocytose ou après transfusion sanguine.

biomnis – biomnis

TRAITEMENT DES ETATS CARENCIELS

Le traitement consiste en l'administration *per os*, de 5 à 15 mg/j d'acide folique ou de 5 à 25 mg/j d'acide folinique pendant environ 2 à 3 mois, mais il doit être poursuivi indéfiniment si la cause de la carence ne peut pas être supprimée (gastrectomie, traitement médicamenteux...).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Coutière-Collignon I., *Folates, vitamine B12*, Cahier de formation Biochimie, tome III, Bioforma, Paris, 1996:147.
- Bugugnani M.J. *Apport des dosages de vitamine B12, folates et de ferritine pour le bilan de l'anémie*. Revue française des laboratoires, 1995 ;275 :166-174.
- Crider KS et al. *Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model*. BMJ 2014;349:g4554.