



Folates pendant la grossesse Un risque réduit d'autisme, notamment en cas de traitement anti-épileptique



La supplémentation en folates/préparations multivitaminées a un effet protecteur contre le risque de troubles du spectre autistique

Photo: iStock/stock_colors

HAÏFA – Une supplémentation en folates avant et pendant la grossesse est associée à un risque réduit de troubles du spectre autistique chez l'enfant, notamment en cas d'exposition *in utero* à un anti-épileptique, selon deux études.

Dans une première étude associant des chercheurs israéliens, américains, suédois et canadiens, il apparaît qu'une supplémentation multivitaminée, en particulier en vitamines B₉ (ou acide folique ou folates), au cours de la période périconceptuelle est associée à un risque réduit d'autisme pour l'enfant. La seconde, menée en Norvège, confirme un effet protecteur des folates, en particulier lorsque

la mère est sous traitement anti-épileptique.

Dans *JAMA Psychiatry*, Stephen Levine, université de Haïfa, Israël, et ses collègues rappellent que les carences en vitamines chez une femme au cours de la grossesse ont des effets délétères sur l'enfant à naître, avec en particulier un risque d'anomalies de fermeture du tube neural en cas de carence en folates.

Des résultats parfois contradictoires

Mais les études épidémiologiques sur les supplémentations vitaminées au cours de la période périconceptuelle ont donné des résultats contradictoires. Une étude a notam-

ment suggéré un risque accru d'autisme chez l'enfant exposé à de fortes doses de folates pendant la grossesse.

Pour vérifier la présence d'un risque potentiel d'autisme, les chercheurs ont conduit une étude cas-contrôles à partir d'une cohorte de 45 300 enfants nés entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2007, suivis jusqu'au 26 janvier 2015. Ils ont examiné les données de dispensation pour des supplémentations en vitamines, folates en particulier et multivitaminées, avant et pendant la grossesse.

Au total, 1,3 % des enfants de la cohorte ont été diagnostiqués pour des troubles du spectre autistique. Selon l'analyse ajustée des données,



le risque d'autisme chez les enfants dont la mère a reçu une supplémentation en folates et/ou multivitaminée avant la grossesse était réduit de manière statistiquement significative, de 61 % par rapport aux enfants non exposés nés à la même période.

Le risque était également réduit significativement (de 73 %) chez les enfants dont la mère a reçu une supplémentation en folates et/ou multivitaminée pendant la grossesse.

Pour les folates uniquement, une diminution significative du risque d'autisme est également observée après ajustement des données pour les enfants exposés avant la grossesse, de 44 % par rapport aux enfants non exposés et nés à la même période et de 68 % pour ceux exposés pendant la grossesse.

La seule supplémentation multivitaminée protège déjà

Un effet protecteur est également observé pour une supplémentation uniquement en multivitaminées, avec une baisse du risque de 64 % avant la grossesse et de 65 % pendant. Ces différents résultats sont restés globalement inchangés dans les différentes analyses de sensibilité.

Ces données suggèrent qu'une supplémentation en folates et/ou multivitaminée avant et pendant la grossesse est associée à un risque réduit de troubles du spectre autistique par rapport à aux enfants dont la mère n'a pas eu une telle supplémentation, concluent les auteurs.

Ils reconnaissent que leur étude ne permet pas de conclure à un effet causal et que d'autres études sont nécessaires pour reproduire ces résultats.

Effet protecteur des anti-épileptiques

Dans la seconde étude, publiée dans *JAMA Neurology*, le **Dr Marte Bjork**, hôpital universitaire Haukeland, Bergen, Norvège, et ses collègues se sont intéressés à l'effet protecteur des folates contre le risque d'autisme, en particulier chez les femmes sous traitement anti-épileptique.

Plusieurs travaux montrent que les enfants exposés *in utero* ont un risque accru de troubles autistiques mais à leur connaissance aucune étude n'a examiné si cet effet des folates valait également pour les enfants de mères sous anti-épileptiques au cours de la grossesse. Les folates sont recommandés avant le début de la grossesse aux femmes prenant ces médicaments mais l'effet de cette supplémentation reste incertain.

Pour éclaircir ce point, les chercheurs ont exploité les données de 104 946 femmes et de leurs enfants participant à une étude de population prospective menée en Norvège, ayant passé des examens échographiques entre juin 1999 et le 31 décembre 2008.

Après analyse ajustée des données, il apparaît que parmi 335 enfants exposés *in utero* à des anti-épileptiques le risque de traits autistiques était statistiquement plus élevé à 18 mois et à 36 mois lorsque la mère n'avait pas reçu de folates, ce risque étant multiplié resp. par 5,9 et 7,9 par rapport aux enfants dont la mère a bien reçu la supplémentation.

Chez enfants de femmes non épileptiques, le risque de traits autis-

tiques en l'absence de supplémentation était moins élevé, multiplié par 1,3 à 18 mois et par 1,7 à 36 mois par rapport aux enfants dont la mère a reçu des folates. Quant aux femmes épileptiques non traitées, le risque de traits autistiques chez l'enfant n'était pas significatif. L'analyse des données montre par ailleurs une association inverse entre le degré des traits autistiques et la concentration plasmatique en folates chez la mère. En revanche, il n'y avait pas de lien avec la concentration en anti-épileptiques.

Ces résultats suggèrent qu'une supplémentation en folates en début de grossesse atténue le risque de traits autistiques chez les enfants exposés *in utero* à des anti-épileptiques, concluent les chercheurs.

Dans un éditorial accompagnant l'article, le **Dr Kimford Meador**, Stanford University School of Medicine, Palo Alto (Californie), souligne la nécessité de conseiller une supplémentation en folates à l'ensemble des femmes en âge de procréer, puisque près de la moitié des grossesses ne sont pas programmées en population générale, et en particulier aux femmes sous traitement anti-épileptique.

Les travaux doivent se poursuivre pour déterminer la dose optimale en folates à administrer, en population générale et chez les femmes épileptiques notamment, en raison du risque potentiel d'autisme associé à de fortes doses, ajoute-t-il.

ld

JAMA Psychiatry. 2018 Jan 3

JAMA Neurology. 2017 Dec 26