

CARENCE EN FOLATES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DU LABORATOIRE CCD

C. Jeandel (Montpellier)





Folates et sujet âgé

Claude JEANDEL

**Ecole de Gériatrie/Gérontologie
Université Montpellier**

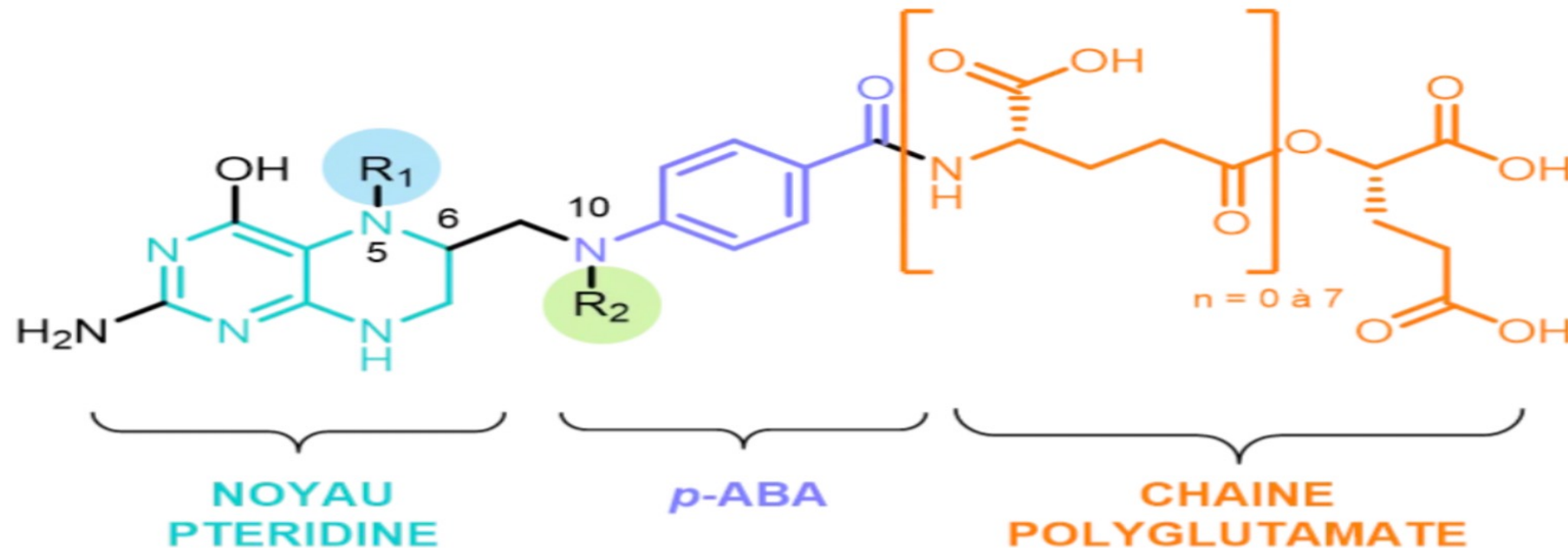


Liens d'intérêt

- Pfizer, Viatris, Servier, Vifor, CCD, Sanofi Aventis

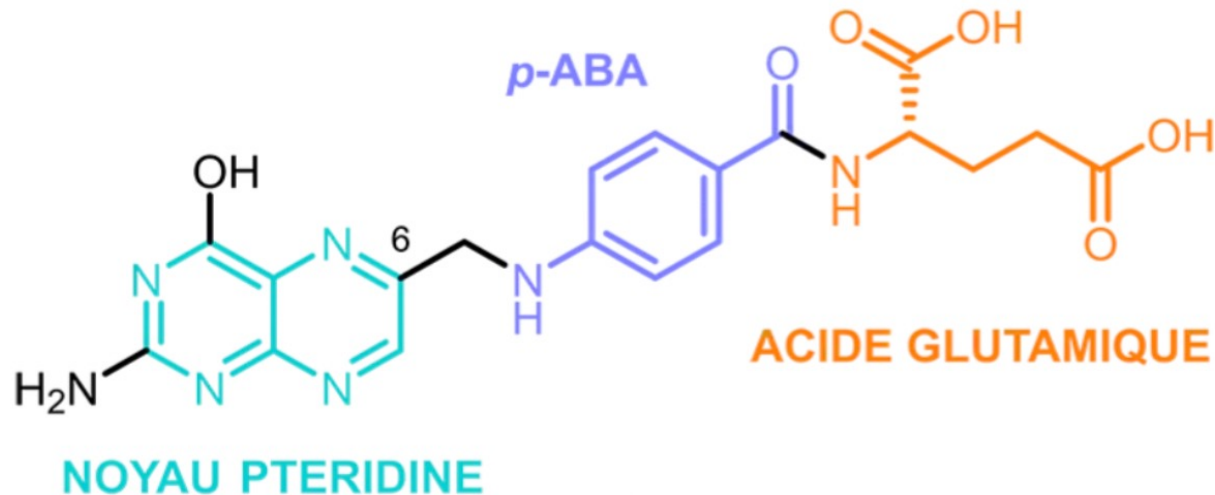
Vitamine B9 : Folates et acide folique

- Noyau ptéridine
- Acide para-aminobenzoïque (p-ABA)
- Un ou plusieurs acides glutamiques (polyglutamates)



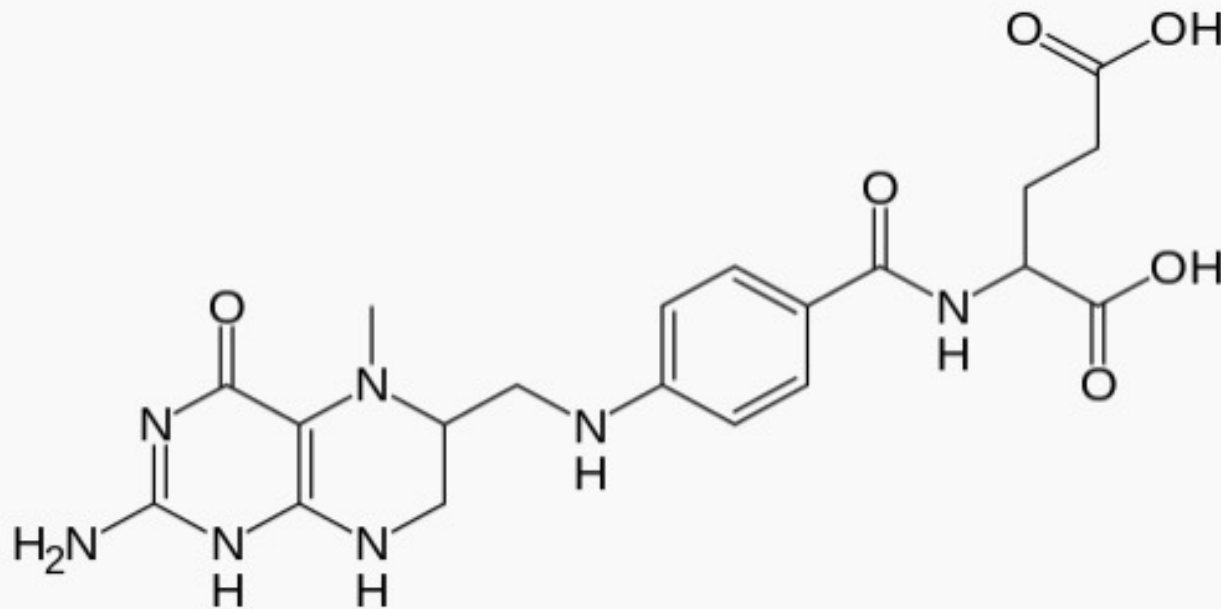
Folates et acide folique

- Les folates naturels possèdent généralement plusieurs acides glutamiques sous forme d'une chaîne polyglutamate.
- L'acide folique ne présente qu'un seul acide glutamique et un noyau ptéridinique totalement oxydé.

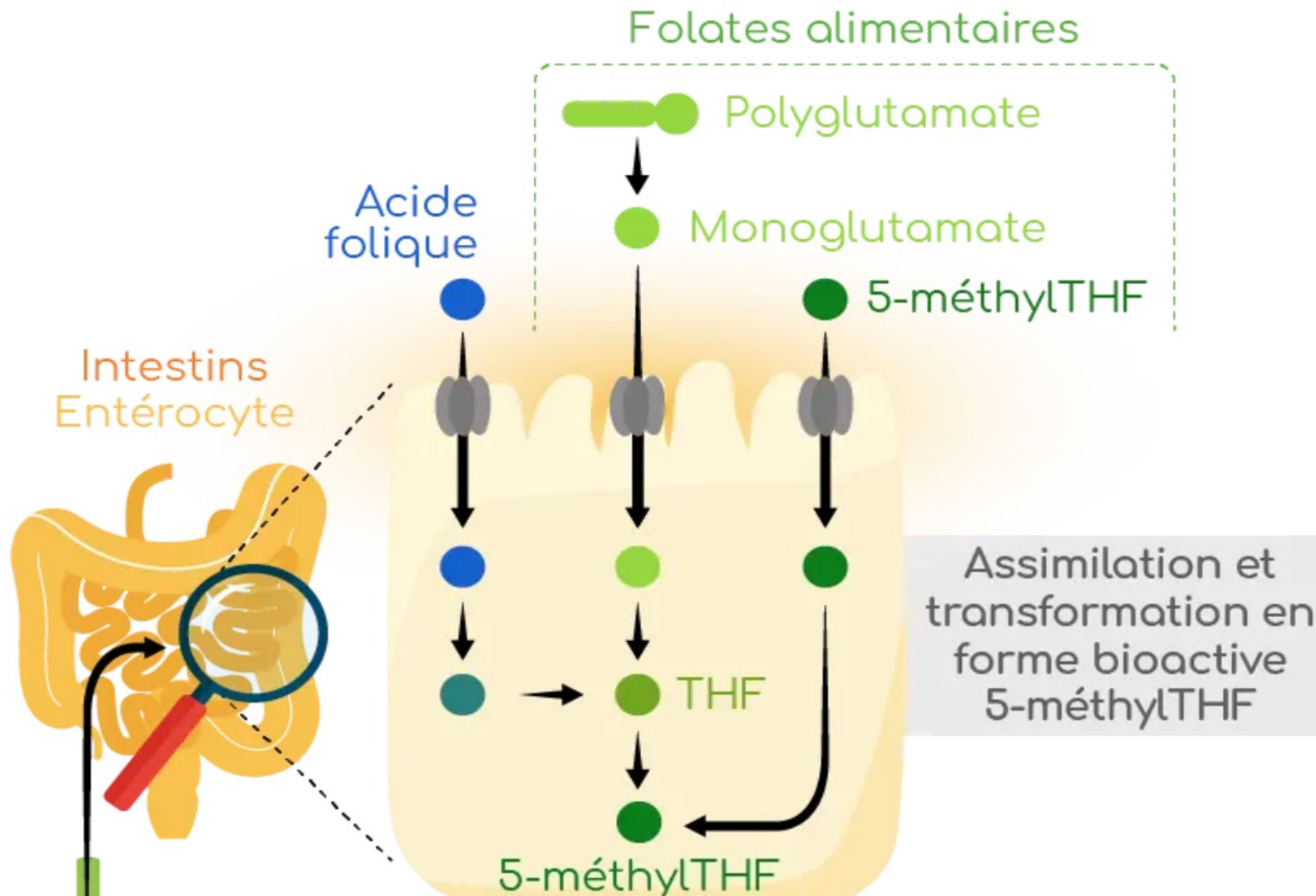


La forme active : acide folinique

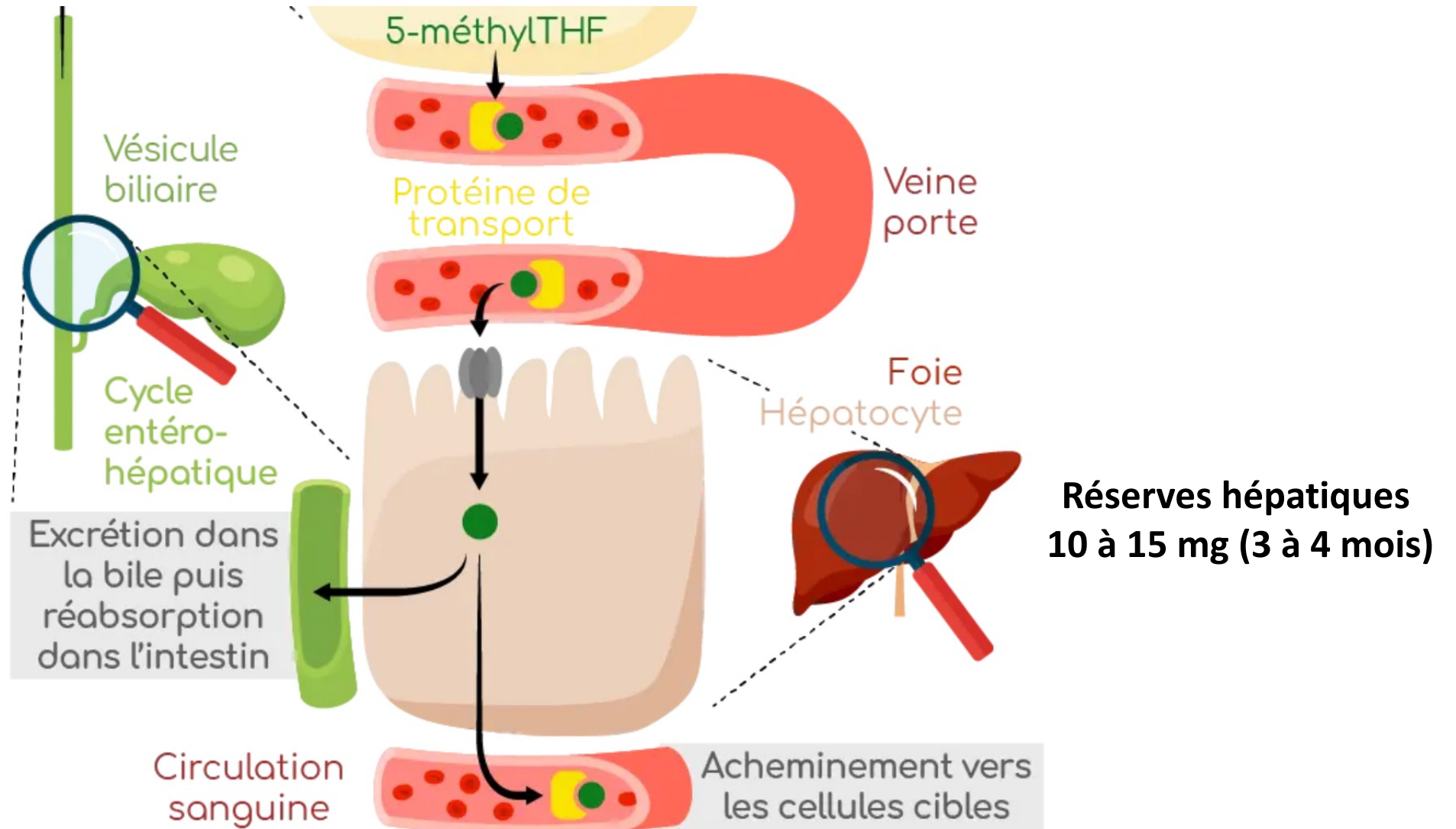
Acide 5-méthyltétrahydrofolique



Métabolisme (1)



Métabolisme (2)



Les folates ou les trouver ?

TENEUR en µg/100g		ALIMENT en µg/100g
Très forte*	>1000	levure
forte	100-200	épinards, cresson, chicorée, pissenlit, mâche, melon
	100-150	graines (noix, châtaigne, pois chiche,...) fromages affinés (brie, bleus, chèvre...) foie
moyenne	50-100	autres légumes à feuille (laitue, endive, choux, poireau, artichaut), haricots verts, petits pois, radis, asperges, betteraves, courgettes, avocat, lentilles,
	20-50	carottes, tomates, oignon, potiron, maïs, poivron, agrumes, banane, kiwi, fruits rouges, dattes, figues, œufs, autres fromages, frites, pains.
faible	5-20	concombre, céleri, aubergine, champignons, olives, pommes de terre, riz, pâtes, laitages frais, viandes, poissons,
	5-10	pommes, poires, prunes, pêches, abricot.

Références nutritionnelles : vitamine B9 (microg EFA/jour)

Aliments	µg de vitamine B9 pour 100 g
Foie de volaille cuit	1440
Levure alimentaire	697
Haricots rouges sec	394
Pois chiche sec	369
Soja, graines entières	328
Epinard	207
Asperge	150
Brie de Melun	140
Noix fraîche	108
Graines de sésame	106
Cresson alénois	95
Noisette	65,2
Bleu d'Auvergne	54,8
Mâche	45,5
Œuf cru	34

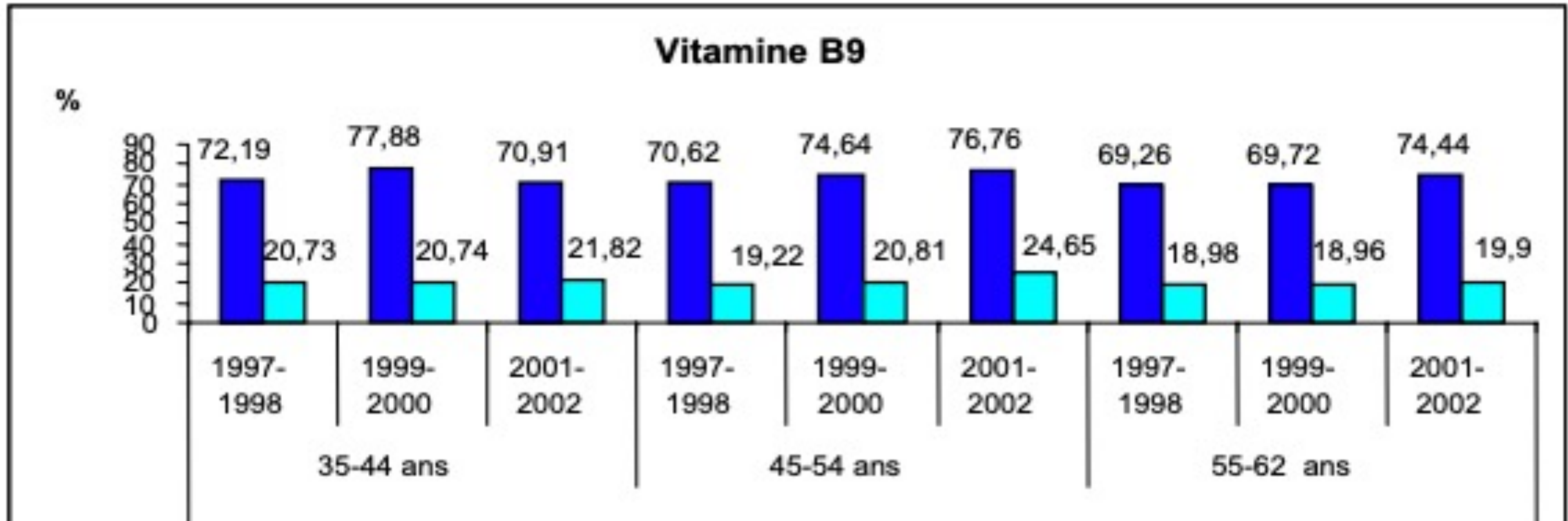
Groupes de population	BNM	RNP	AS	LSS acide folique
Nourrissons de moins de 6 mois			65	
Nourrissons de 6 mois et plus			80	
Enfants de 1 à 3 ans	90	120		200
Enfants de 4 à 6 ans	110	140		300
Enfants de 7 à 10 ans	160	200		400
Adolescents de 11 à 14 ans	210	270		600
Adolescents de 15 à 17 ans	250	330		800
Hommes et femmes de 18 ans et plus	250	330		1000
Femmes susceptibles de devenir enceintes et femmes enceintes			600*	1000
Femmes allaitantes	380	500		1000

Couverture des ANC (1)

Couverture des ANC en vitamines dans l'étude Suvimax entre 1997-1998 et 2001-2002

Vitamines		Hommes			Femmes		
		1997-1998 40-68 ans	1999-2000 40-68 ans	2001-2002 50-68 ans	1997-1998 37-68 ans	1999-2000 40-68 ans	2001-2002 40-68 ans
A	< ANC	66,9	68,0	71,6	69,4	71,1	74,6
	< 2/3 ANC	37,2	42,0	44,5	37,5	43,5	44,9
B6	< ANC	33,5	37,9	33,2	45,4	50,2	51,4
	< 2/3 ANC	3,2	3,9	4,2	6,4	7,6	8,5
B9	< ANC	49,1	50,0	52,9	60,7	63,5	65,1
	< 2/3 ANC	9,1	10,3	8,5	14,3	14,7	14,6
C	< ANC	63,2	61,3	61,5	66,2	65,3	63,6
	< 2/3 ANC	30,0	30,4	28,1	32,4	31,1	30,7
D	< ANC	85,1	85,9	87,7	91,4	92,5	93,9
	< 2/3 ANC	63,0	65,2	66,0	75,3	77,6	79,1
E	< ANC	41,4	49,1	65,2	62,9	68,0	81,8
	< 2/3 ANC	10,4	12,9	24,1	20,7	25,0	41,1

Couverture des ANC (2)



Hommes : 1997-1998 : 45-54 ans (n=984), 55-62 ans (n=985)
 1999-2000 : 45-54 ans (n=516), 55-62 ans (n=912)
 2000-2001 : 45-54 ans (n=198), 55-62 ans (n=753)

Femmes : 1997-1998 : 35-44 ans (n= 579), 45-54 ans (n=1290), 55-62 ans (n=706)
 1999-2000 : 35-44 ans (n= 217), 45-54 ans (n=836), 55-62 ans (n=654)
 2000-2001 : 35-44 ans (n= 55), 45-54 ans (n=426), 55-62 ans (n=583)

Sujets ayant transmis au moins 6 enquêtes alimentaires par période de 2 ans

■ <ANC
 ■ <2/3 ANC

Taux sanguins : valeurs de référence

- Les résultats du dosage du taux sanguin de la vitamine B9 doivent être compris :
 - Dans le sérum : entre 11 et 34 nmol/l (soit entre 5 et 15 µg/l)
 - Dans les globules rouges : entre 340 et 1000 nmol/l (soit entre 150 et 450 µg/l)
- **Variations physiologiques** : Les taux varient en fonction de l'âge
 - Les nouveau-nés ont des taux trois fois plus élevés
 - Les enfants de 2 à 6 ans ont des taux deux fois plus élevés

Déficiences/Carences

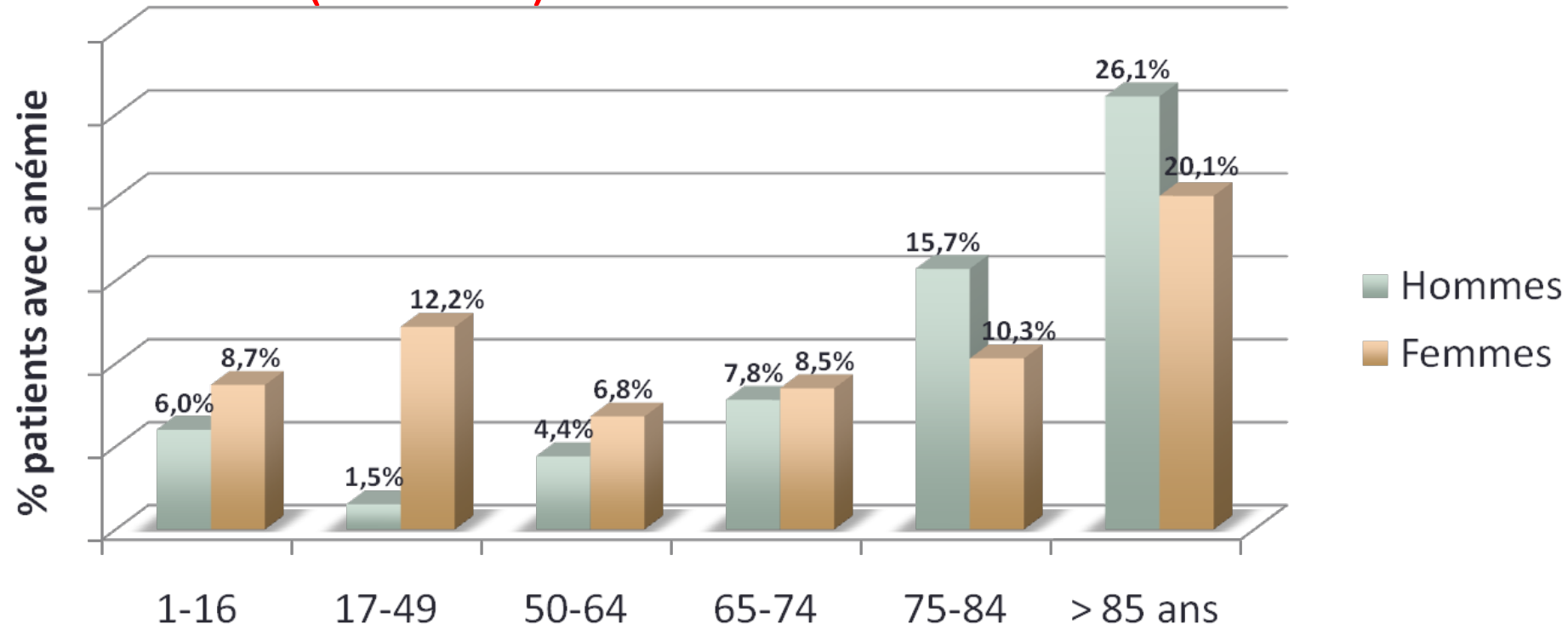
- **Apports insuffisants** : manque de légumes frais, cuisson prolongée des aliments
- **Troubles de l'absorption** : maladie coéliquue, parasitoses, consommation d'alcool, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, sclérodermie, lymphome du grêle, malabsorption congénitale des folates...
- **Carences d'origine iatrogène** : réanimation intensive, alimentation parentérale
- **Augmentation des besoins** : grossesse, grossesse multiple, allaitement, infections aiguës, certains cancers, dialyse,...
- **Médicaments antifoliques** : sulfamides, sulfones, méthotrexate, triméthoprime, pyriméthamine, triamtérène, cholestyramine, salazosulfapyridine, médicaments anticonvulsivants, hydantoïnes...
- **Contraceptifs oraux**
- **Malabsorption héréditaire de l'acide folique** (*mutations du gène SLC46A1 (17q11.2) qui code pour un transporteur essentiel pour l'absorption intestinale de l'acide folique et son transport à travers la barrière hémato-encéphalique*) : le PFCT (proton folate coupled transporter).

Prévalence et étiologies des anémies du sujet âgé

Données NHANES III phase 1 et 2 (1988-1994)

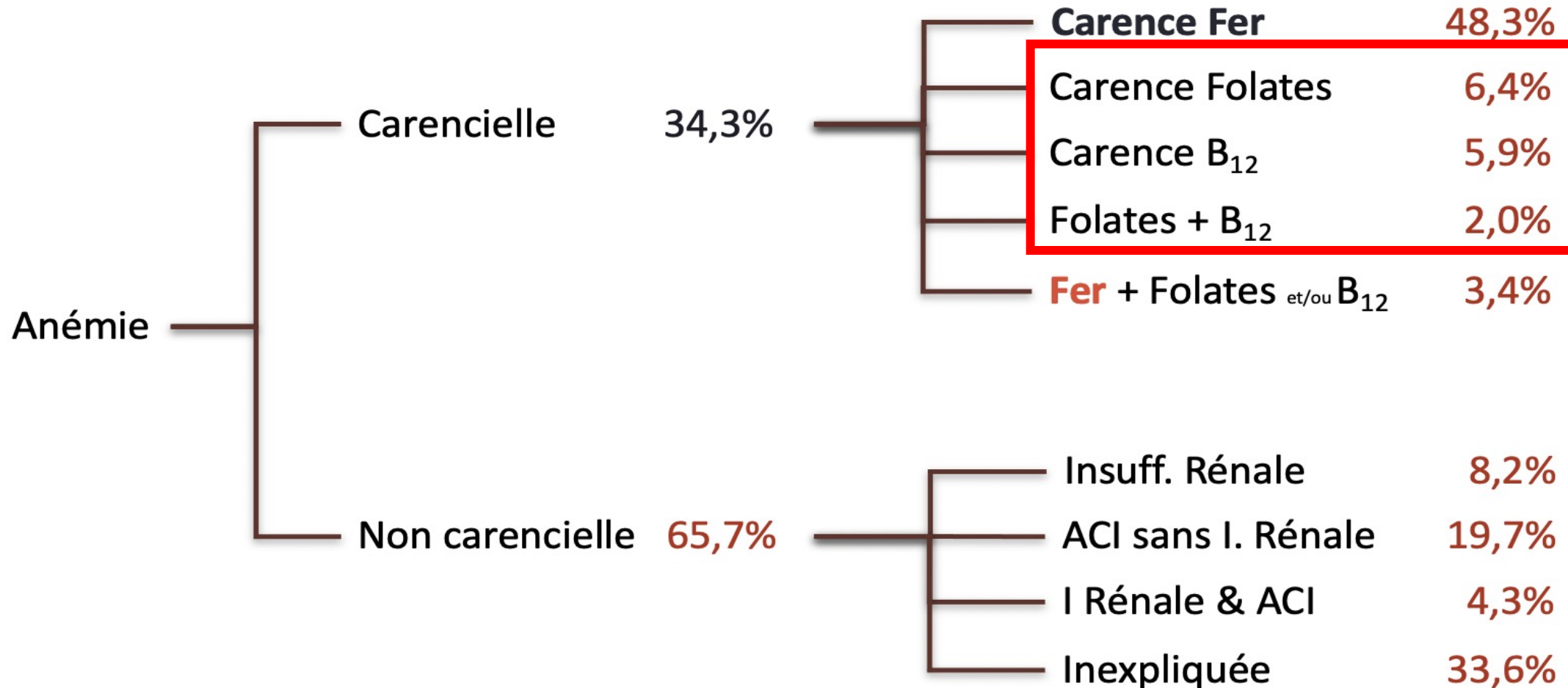
Guralnik JM et al. Blood 2004; 104: 2263-2269

- Prévalence la plus faible entre 17 et 50 ans (hommes) entre 50 et 65 ans (femmes)
- **Doublement /10 ans à partir de 65 ans (hommes) à partir de 75 ans (femmes)**

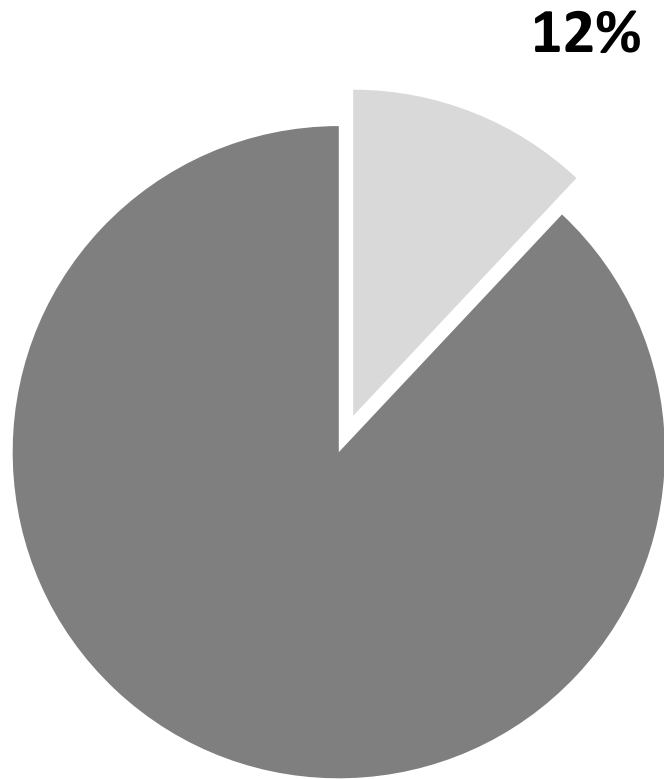


Prévalence et étiologies des anémies du sujet âgé (≥ 65 ans)

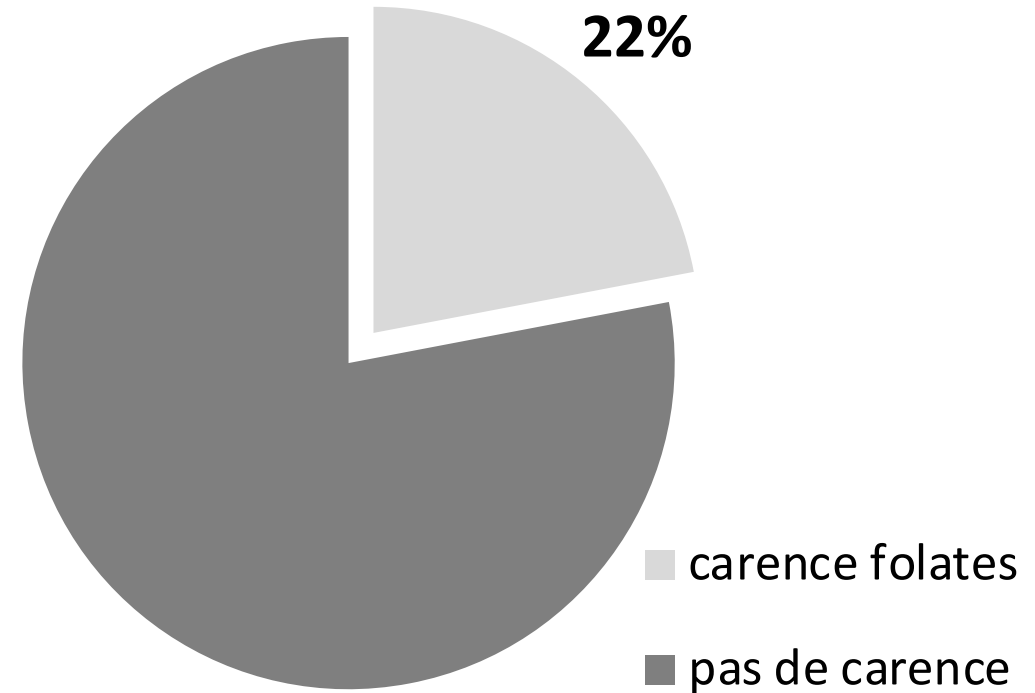
Données NHANES III. Guralnik JM et al. Blood 2004; 104: 2263-2269



Prévalence de la carence en folates chez le sujet âgé > 65 ans

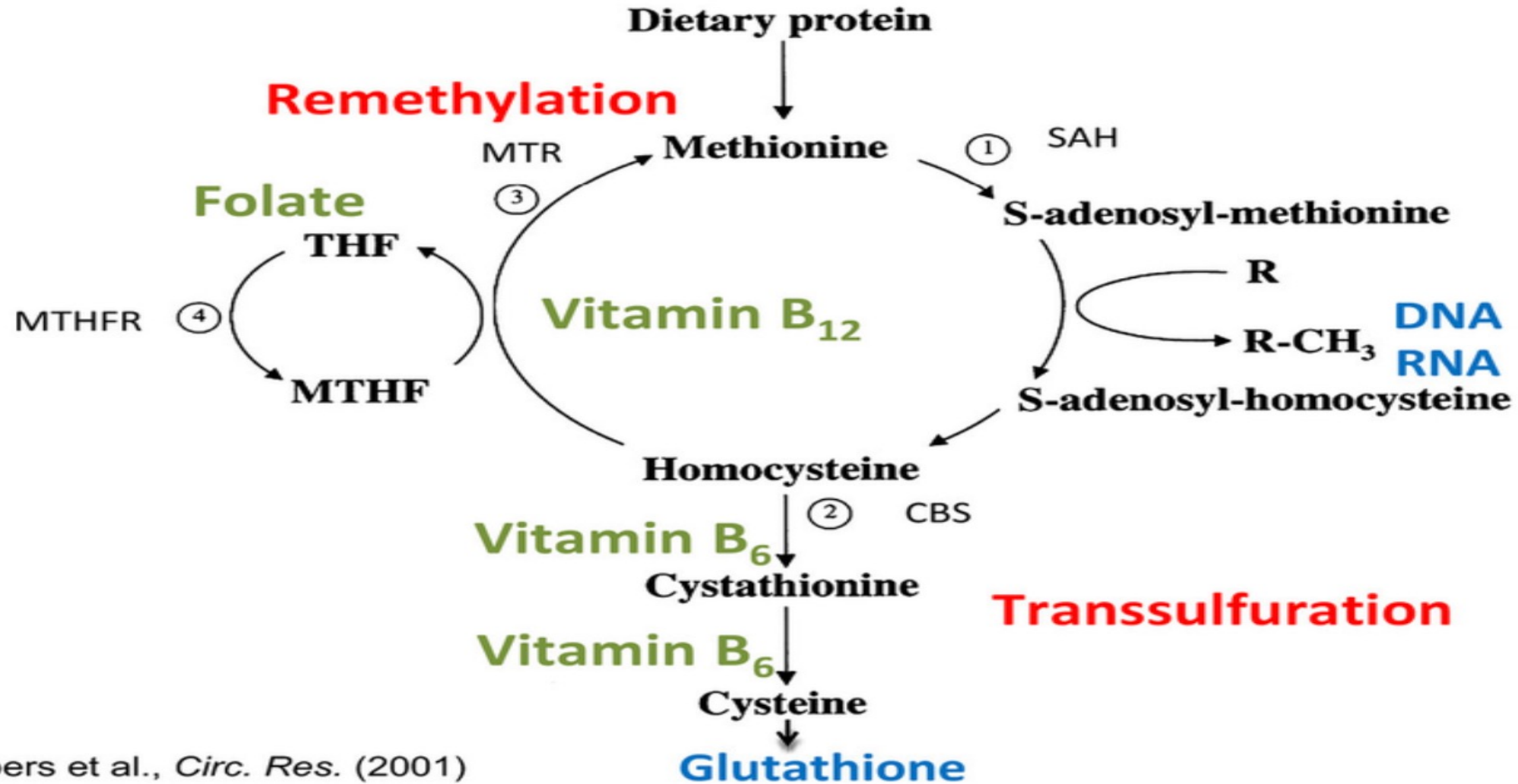


Exp Gerontol. 2015 Sep;69:221-5



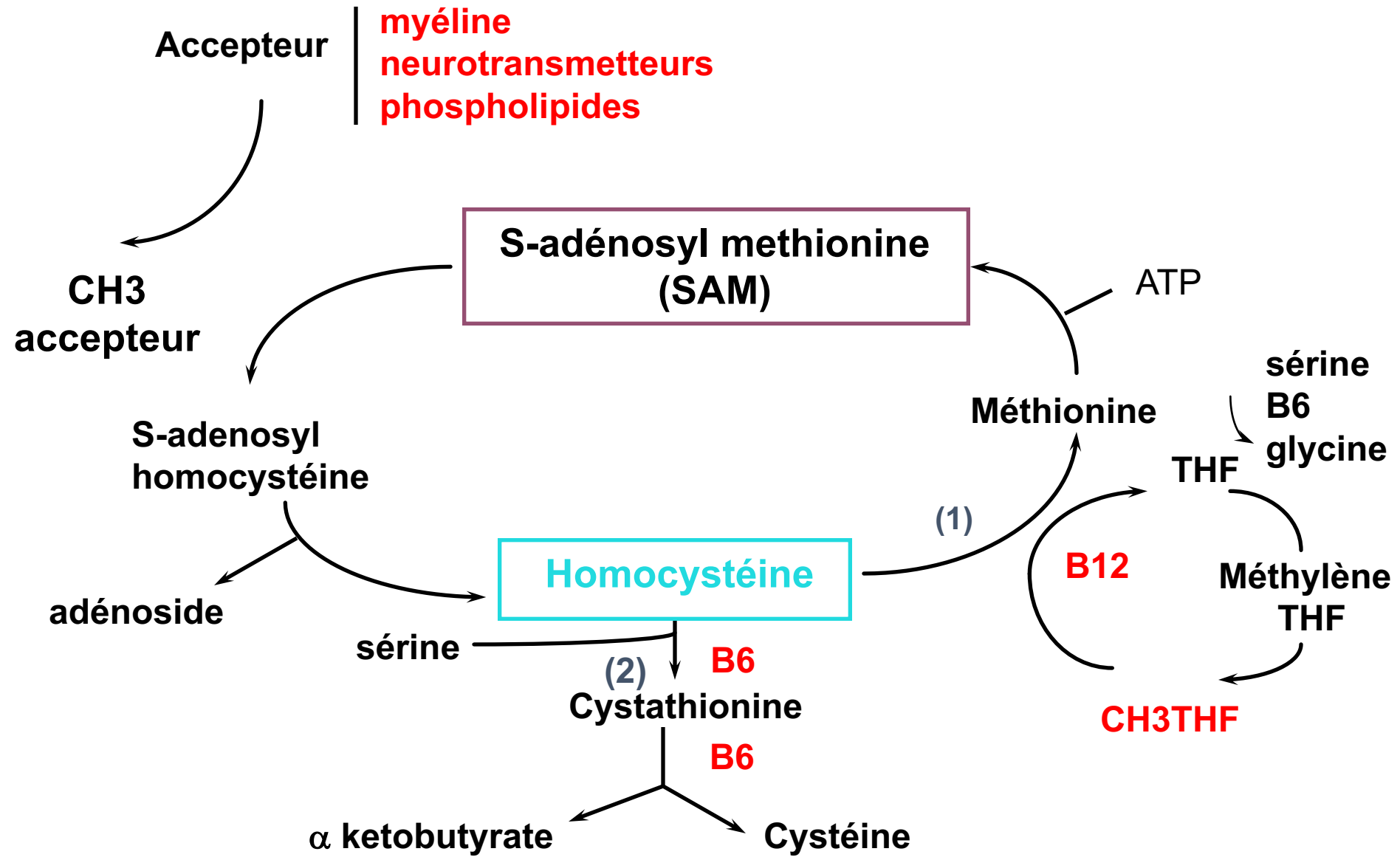
J Am Geriatr Soc. 1986 Mar;34(3):211-4

Methionine - Homocysteine Cycle



Chambers et al., *Circ. Res.* (2001)

Le cycle méthionine – homocystéine contient des composants de reméthylation et de transsulfuration. L'enzyme S-adenosyl homocystéine hydrolase (SAH) contribue à la méthylation de l'ADN et de l'ARN. Autres abréviations : CBS = cystathionine-β-synthase ; MTR = 5-méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase ; MTHFR = méthyltétrahydrofolate réductase ; THF-tétrahydrofolate ; MTHF = méthyltétrathydrofolate.



(1) méthyltétrahydrofolate homocystéine méthyltransferase

(2) cystathionine β synthétase

Facteurs d'augmentation de l'homo- cystéine

MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase

Anomalies génétiques

- MTHFR (10 à 13% population)
- Cystathionine synthase (homocystinurie) rare
- Methionine synthase

Carence vitamines B

- Acide folique (vitamine B9)
- Vitamine B12 (cobalamine)
- Vitamine B6 (pyridoxine)

Maladies

- Anémie pernicieuse
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie

- Cancers (sein, ovaires, leucémie lymphoblastique)

Médicaments toxiques

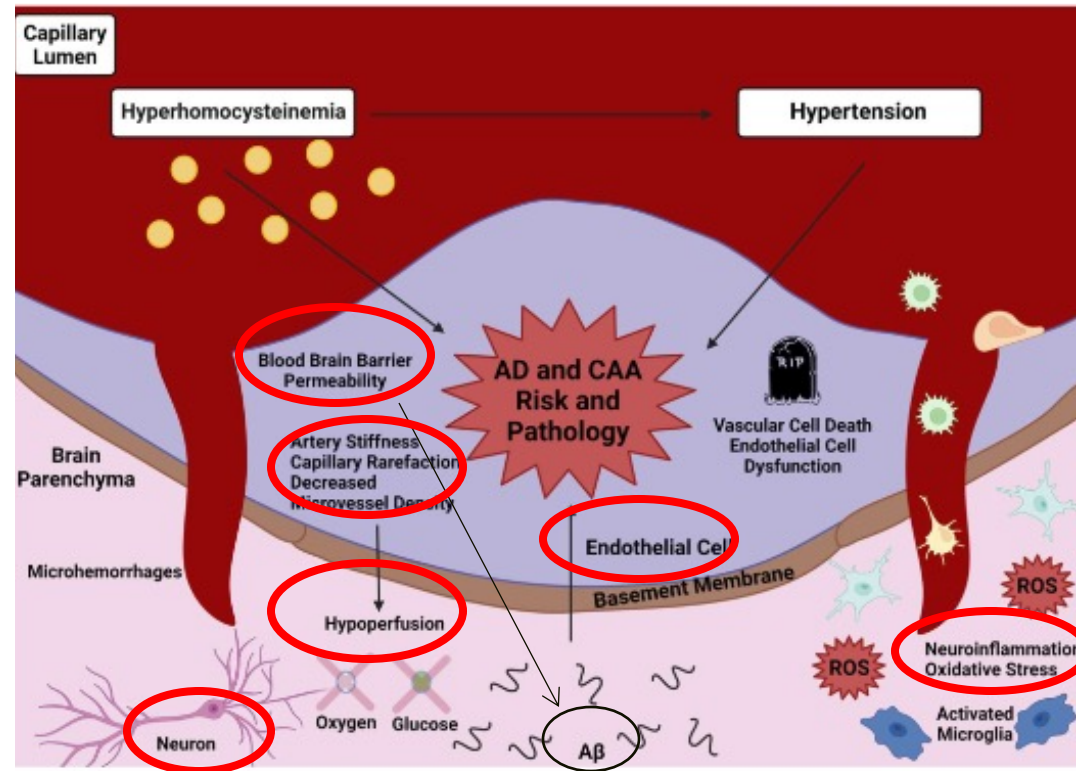
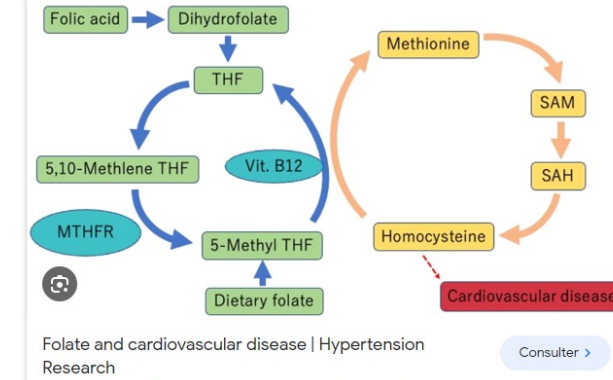
- Antifoliques (méthotrexate, phénytoïne)
- Antagoniste de la vitamine B6 (pilule, théophylline, tabac)
- L-dopa

Age, sexe

- Vieillesse
- Sexe masculin
- Ménopause

Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement

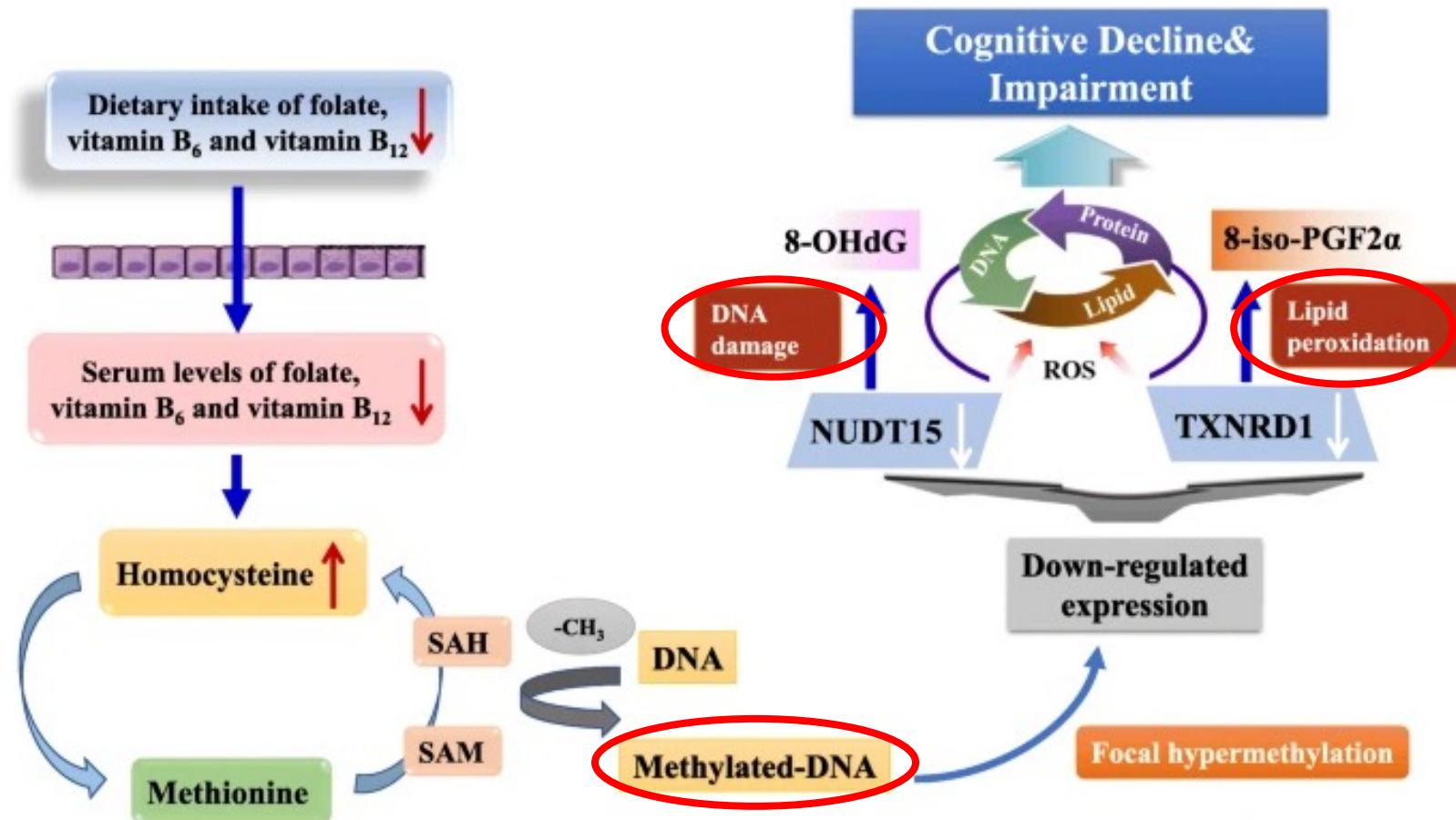
les **folates contribuent au métabolisme de l'homocystéine**
=> Carence en folates : **Hyperhomocystéinémie**



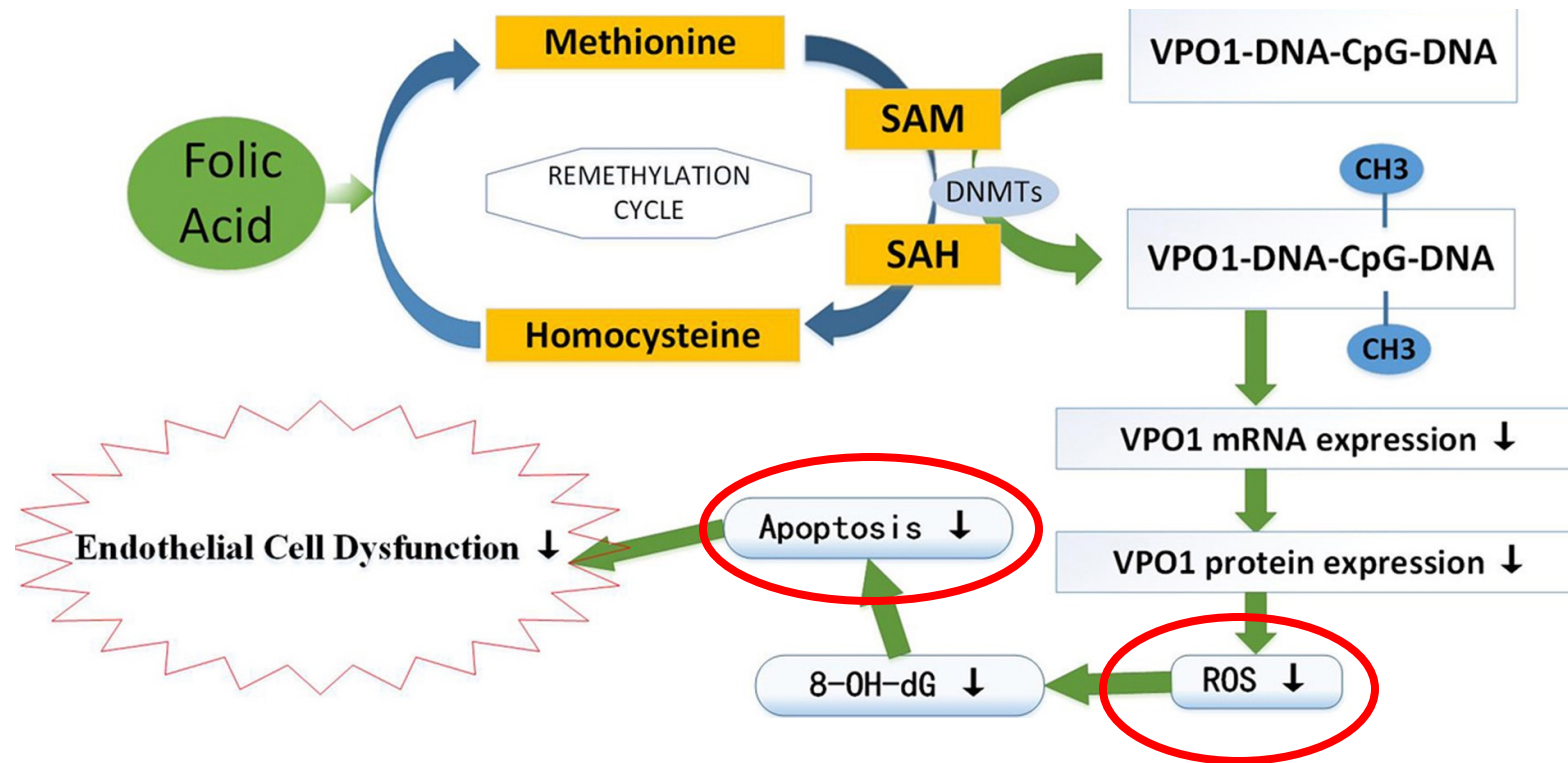
↓β-secretase and ↑γ-secretase

Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1

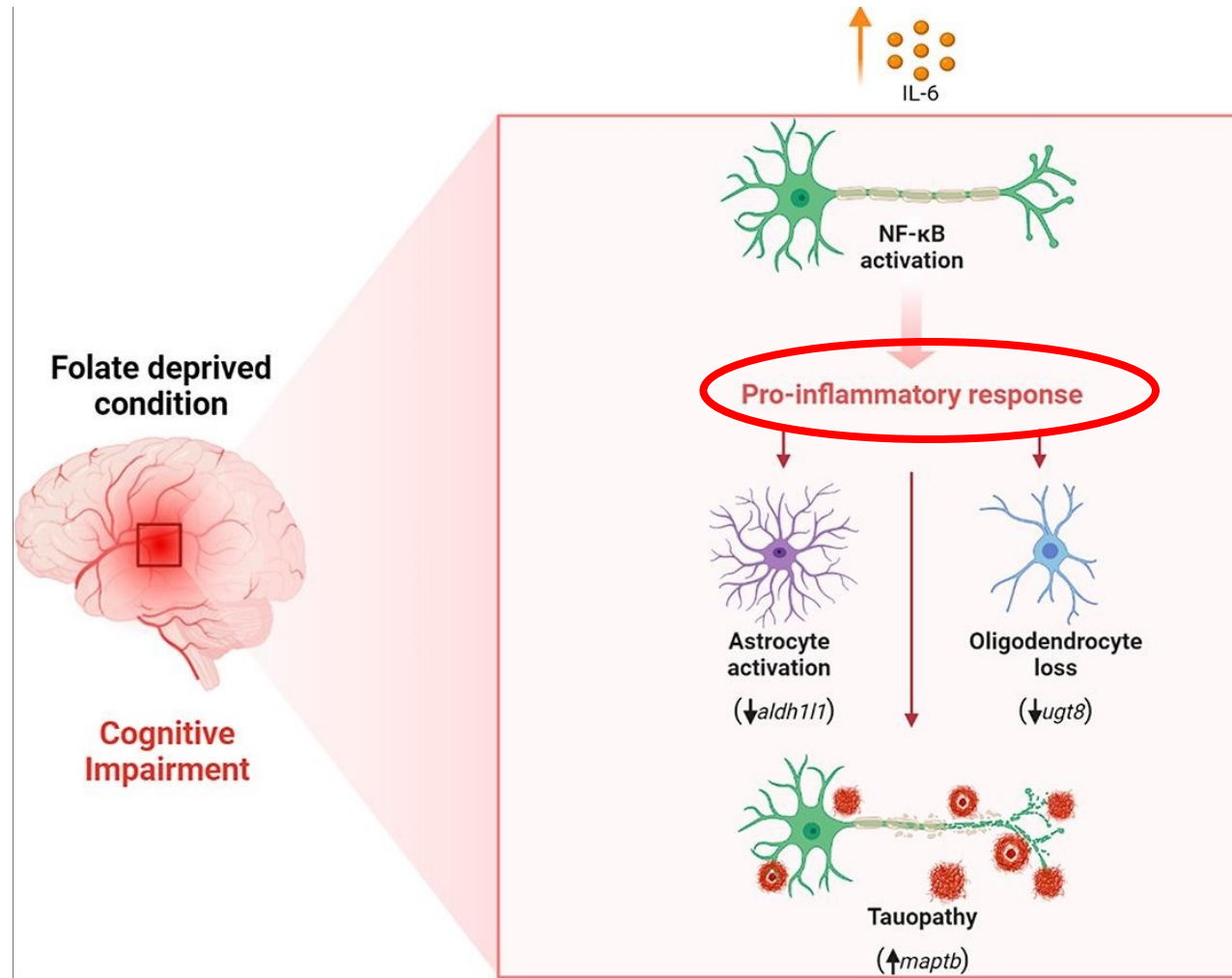
DNA methylation



Folic acid modulates VPO1 DNA methylation levels and alleviates oxidative stress-induced apoptosis in vivo and in vitro

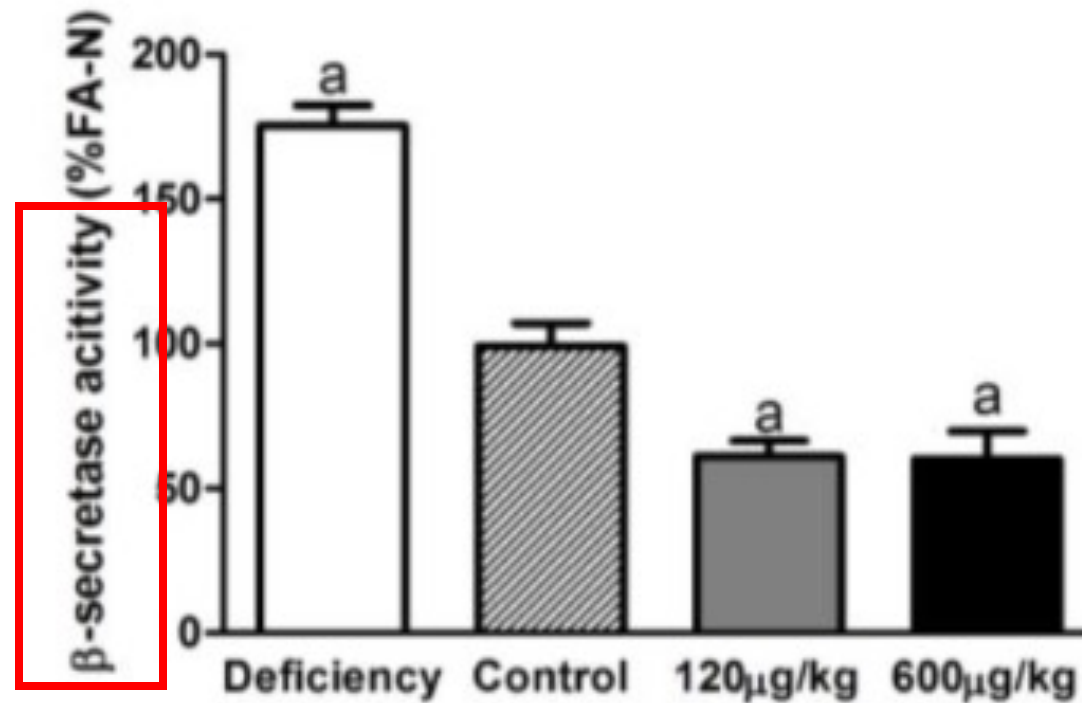


Folate deprivation induced neuroinflammation impairs cognition



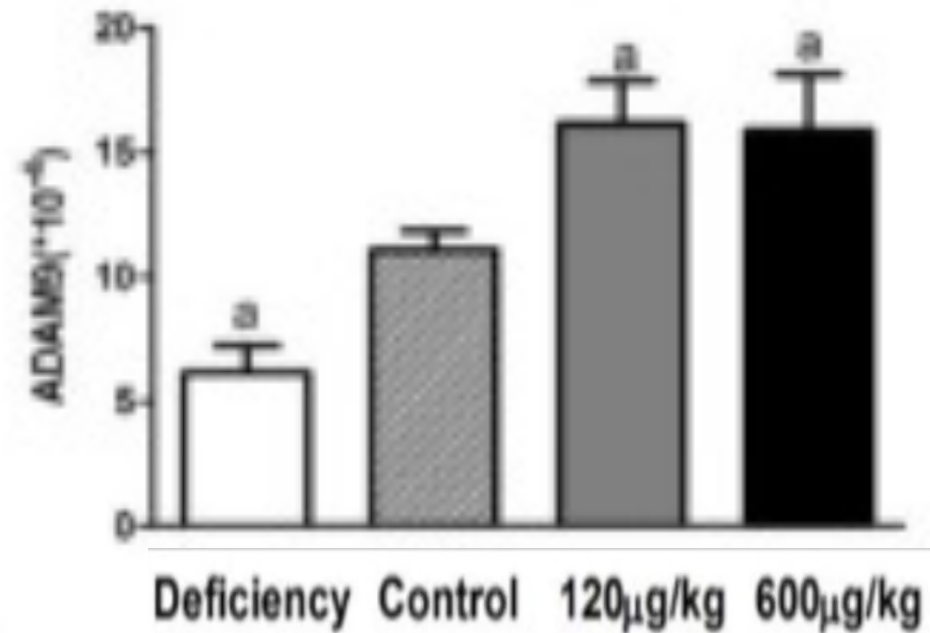
Effects of Folic Acid on Secretases Involved in A β Deposition in APP/PS1 Mice

Folates inhibited BACE1 (beta secretase) expression in APP/PS1 mice



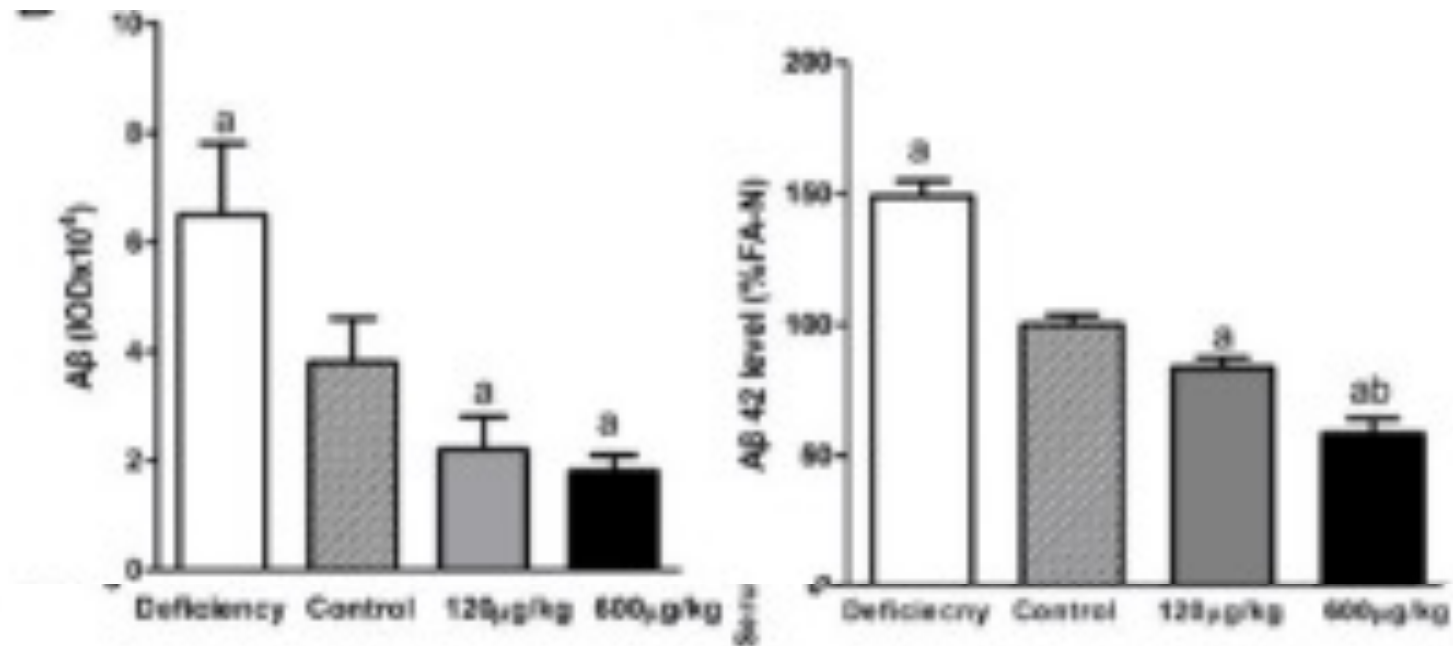
Effects of Folic Acid on Secretases Involved in A β Deposition in APP/PS1 Mice

Folic Acid Increases ADAM9/ADAM10 Expression and α -Secretase Activity

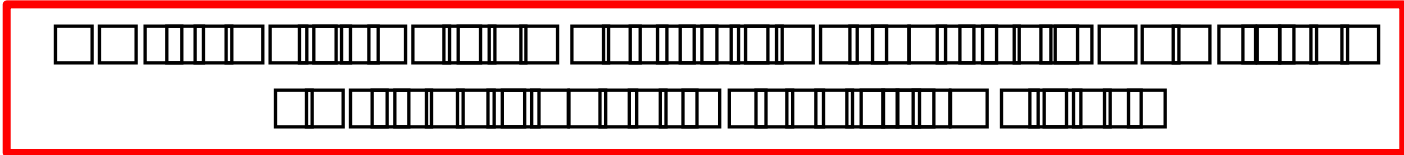


Effects of Folic Acid on Secretases Involved in A β Deposition in APP/PS1 Mice

Folate reduced hippocampal amyloid plaque loads in APP/PS1 mice



B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis



C

Hcy and the risk of dementia

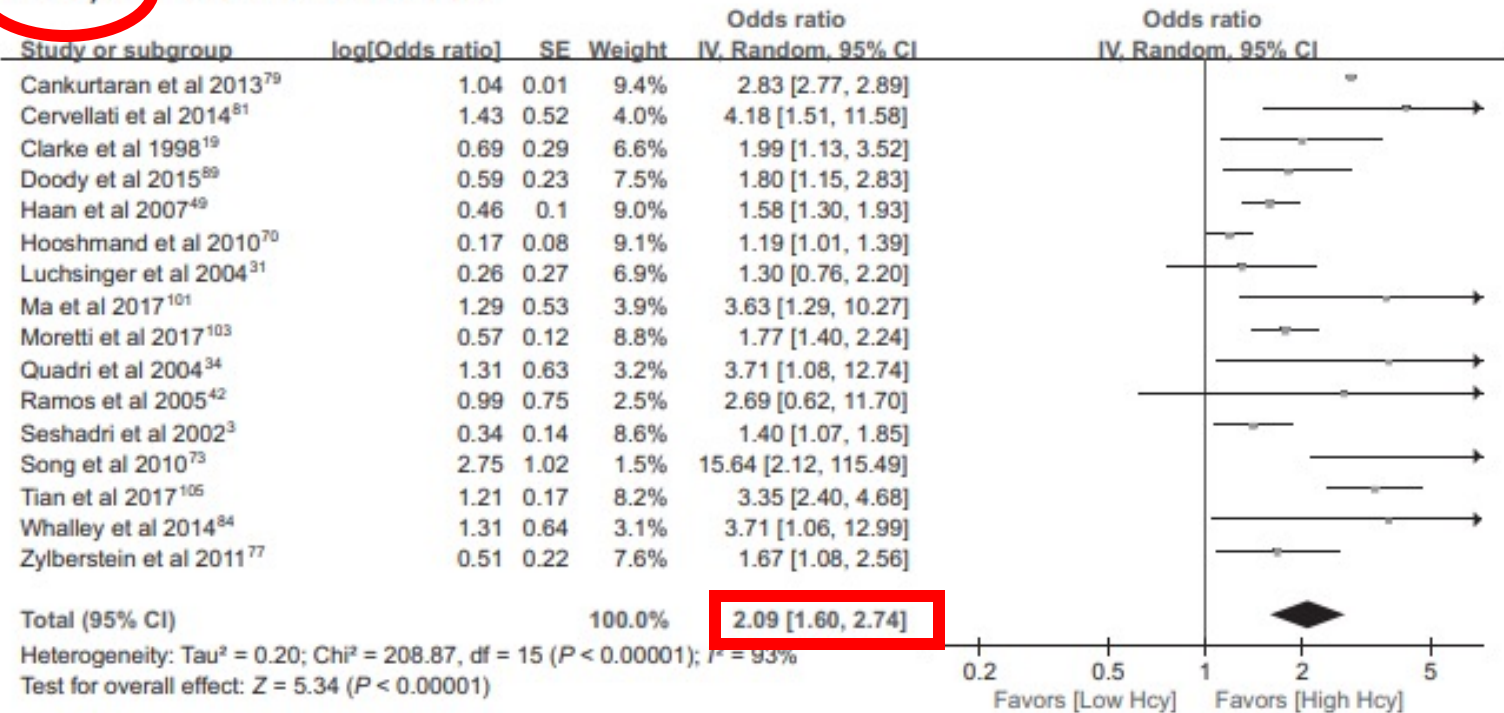
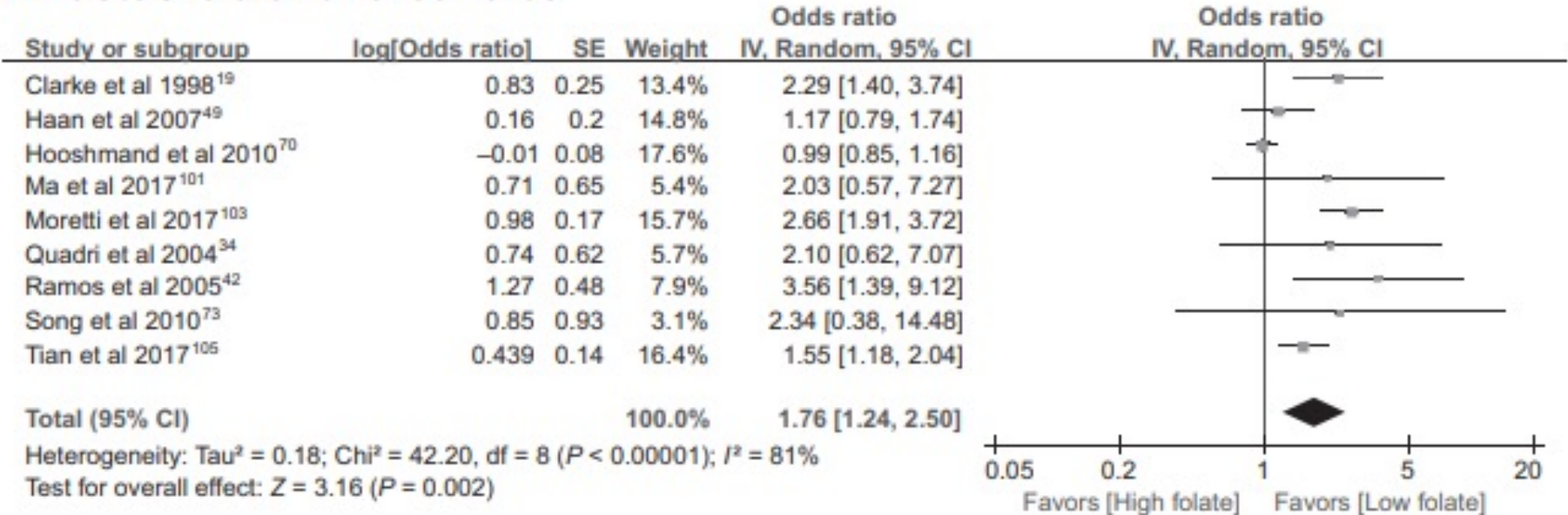


Figure 4 Forest plots for identifying risk factors of dementia risk. Results show that lower folate levels and higher Hcy levels are associ-

B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis

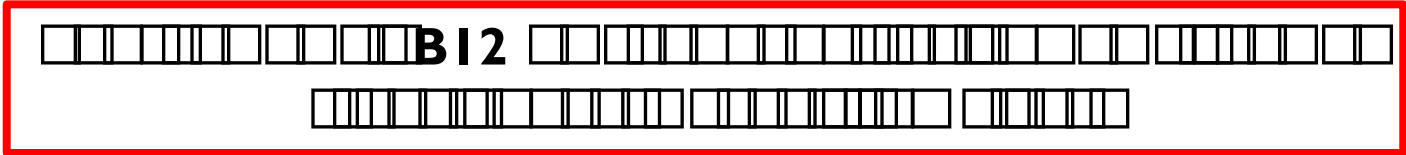
Un faible taux plasmatique de folates est associé à un risque de troubles neuro cognitifs majeurs

A Folate and the risk of dementia

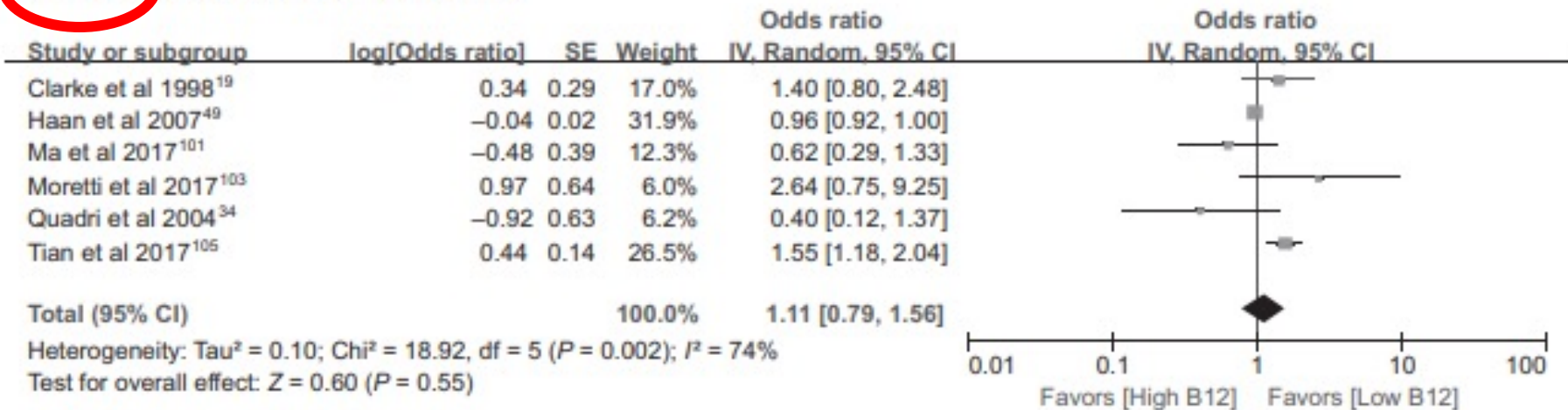


+ 76%

B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis



B B12 and the risk of dementia

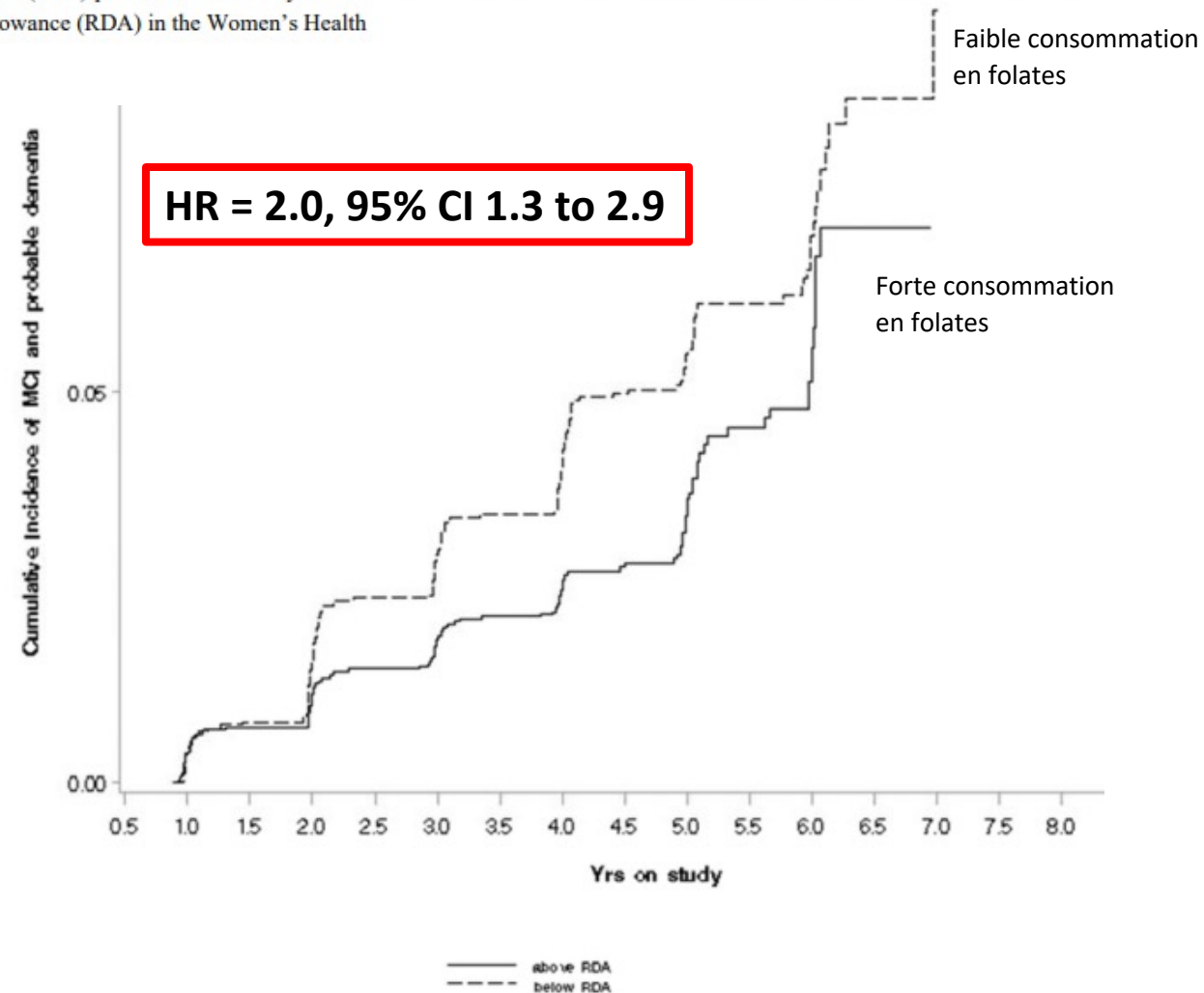


Folate, Vitamin B6 and Vitamin B12 Intake and Mild Cognitive Impairment and Probable Dementia in the Women's Health Initiative Memory Study

Postmenopausal women (N=7,030)
free of MCI/probable dementia at
baseline, F up = 5 ys

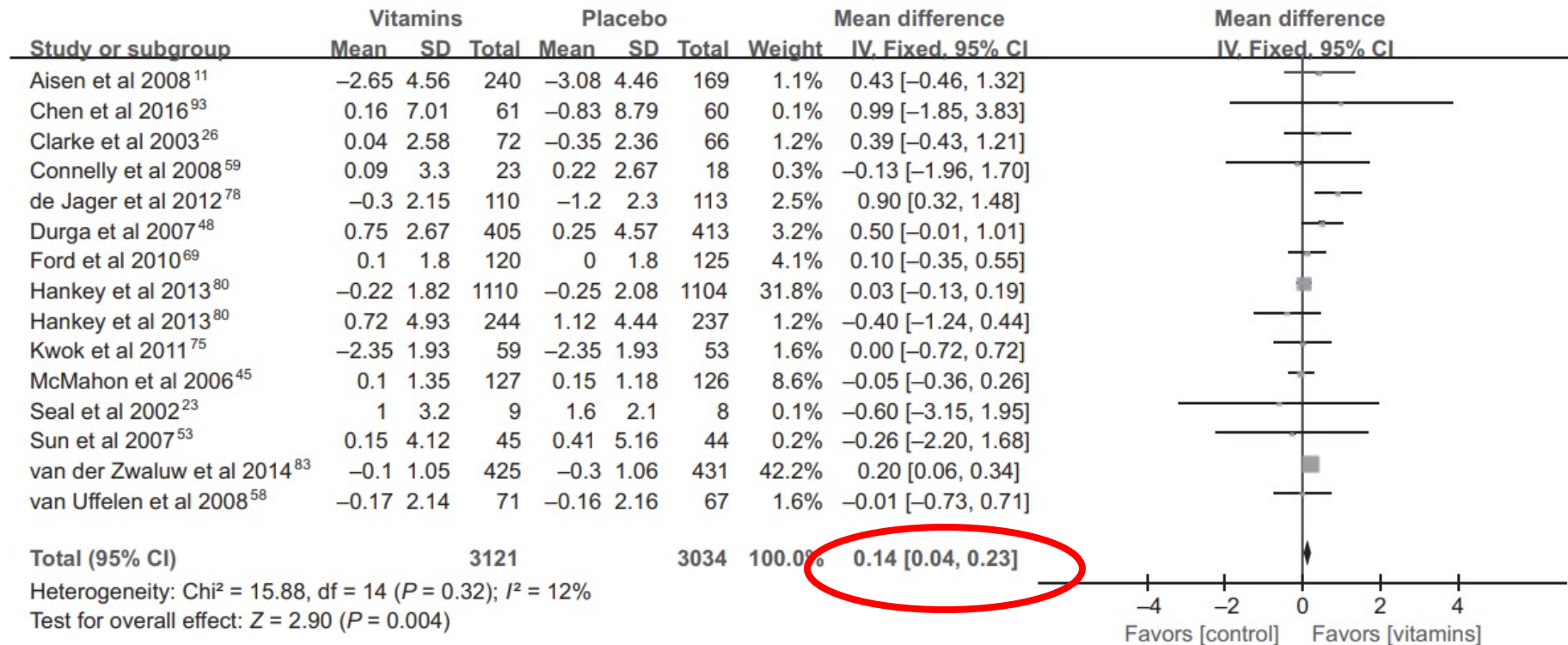
Une faible consommation en folates augmente le risque de troubles cognitifs

Figure 1.
Cumulative incidence of mild cognitive impairment (MCI)/probable dementia by folate intake above or below the recommended daily allowance (RDA) in the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)



B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis

Moins de déclin cognitif sous Vit B vs placebo (Score MMSE)

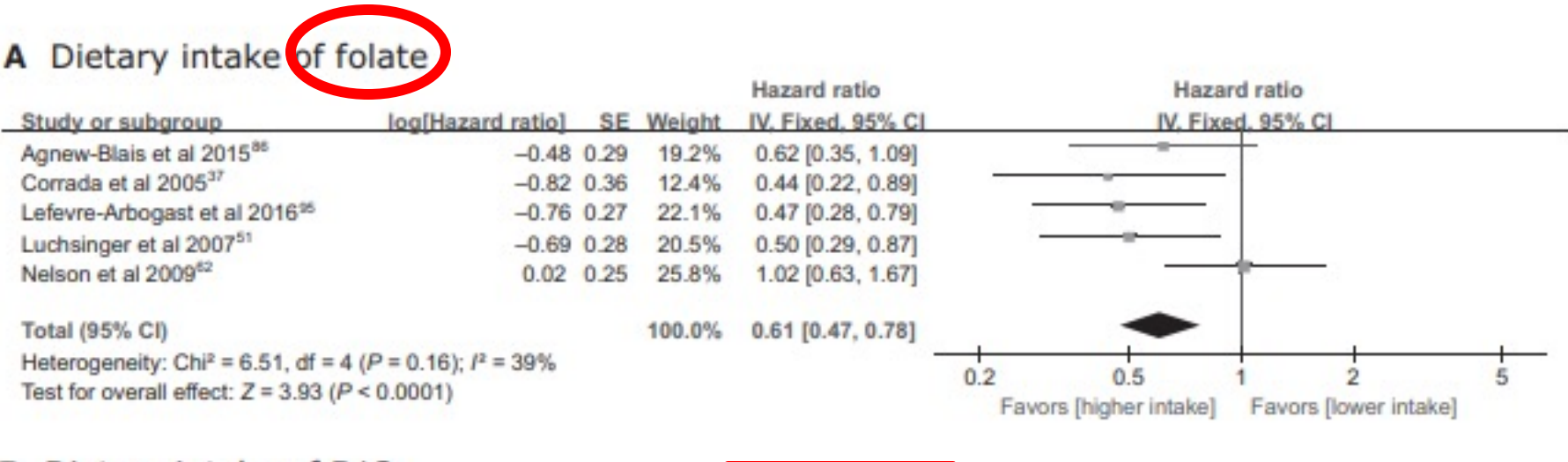


B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis

95 46175

Moins de démence sous folates

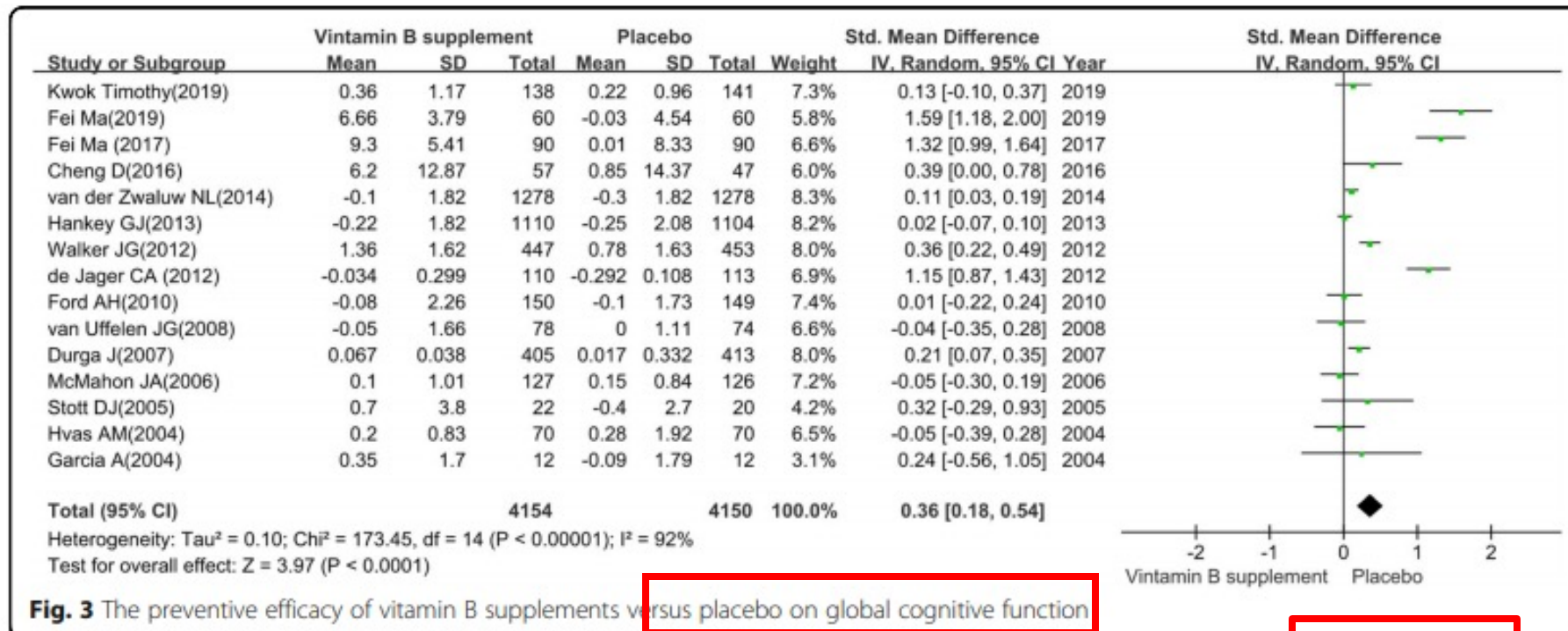
Figure 3 Forest plots comparing hazard ratios of incident dementia between relatively high and low intake of dietary B vitamins.



- 39%

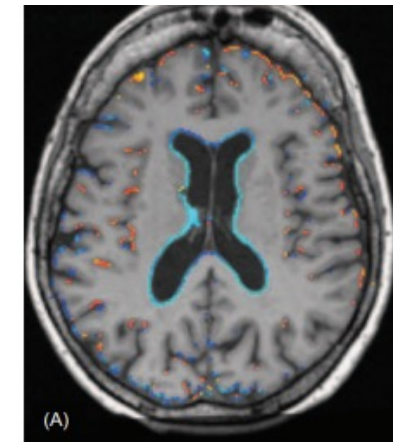
The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis

21 RCTs involving 7571 MCI participants

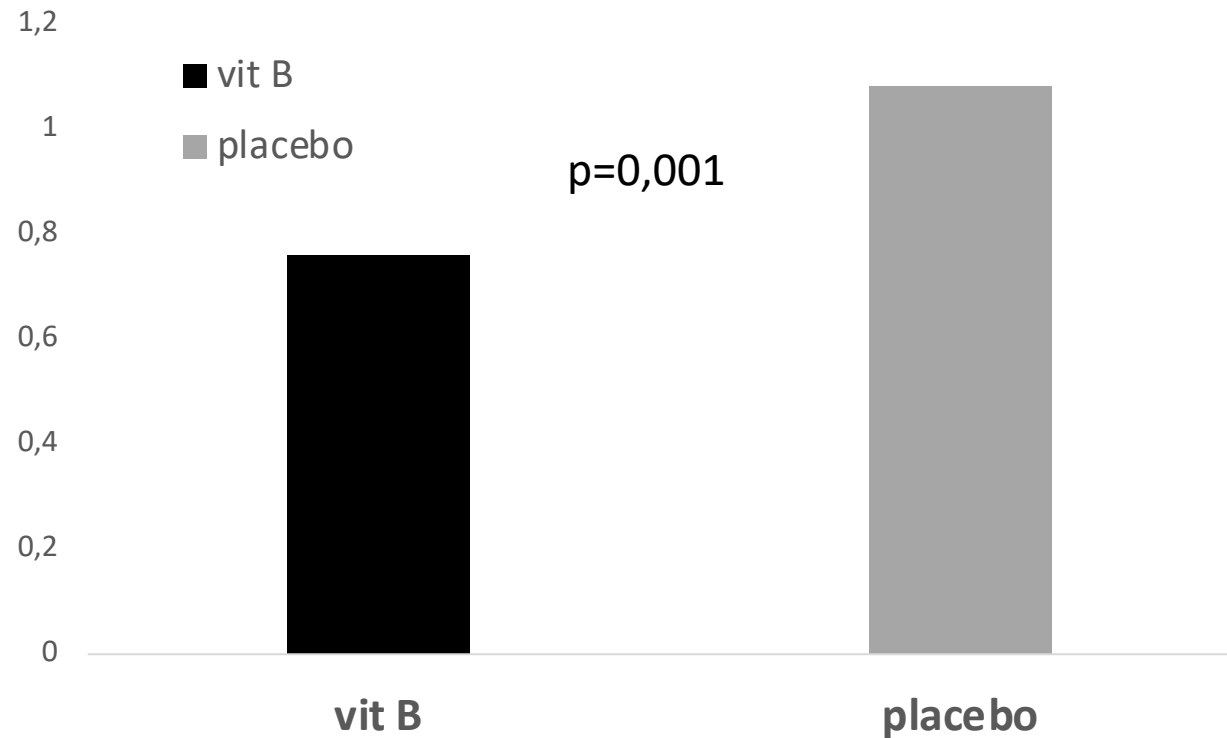


- 36%

Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial



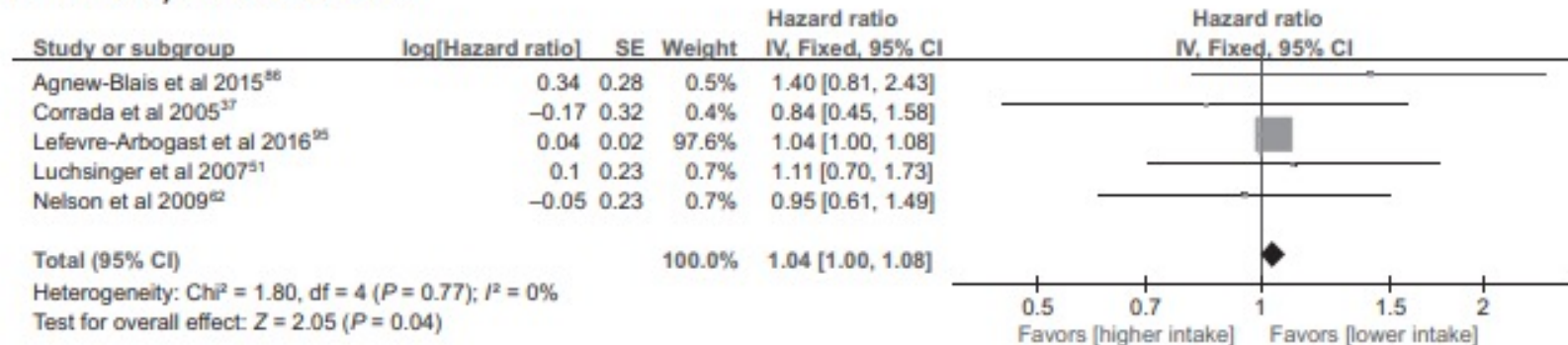
Rate of brain atrophy per year (%)



B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis

Pas d'effet protecteur de la B12 et de la B6

B Dietary intake of B12



C Dietary intake of B6

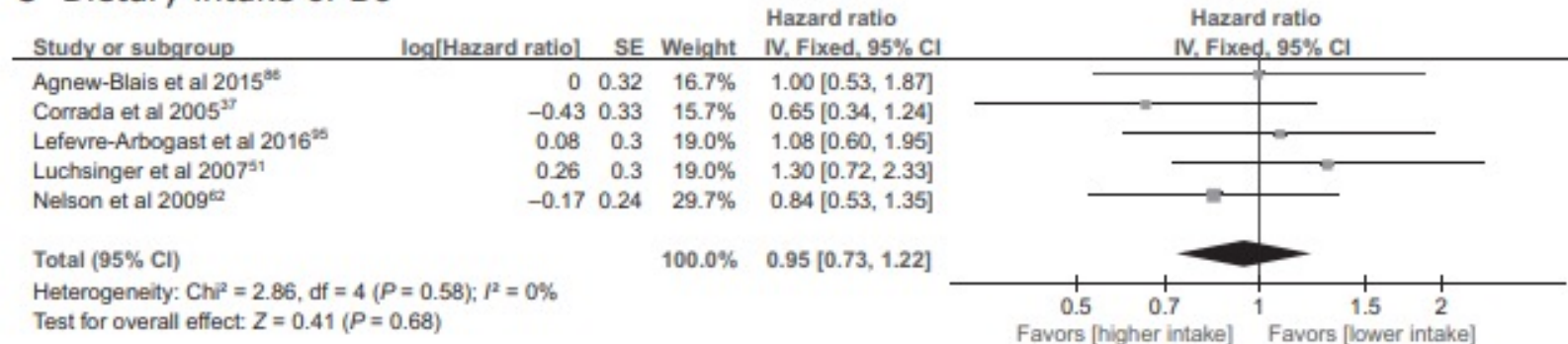
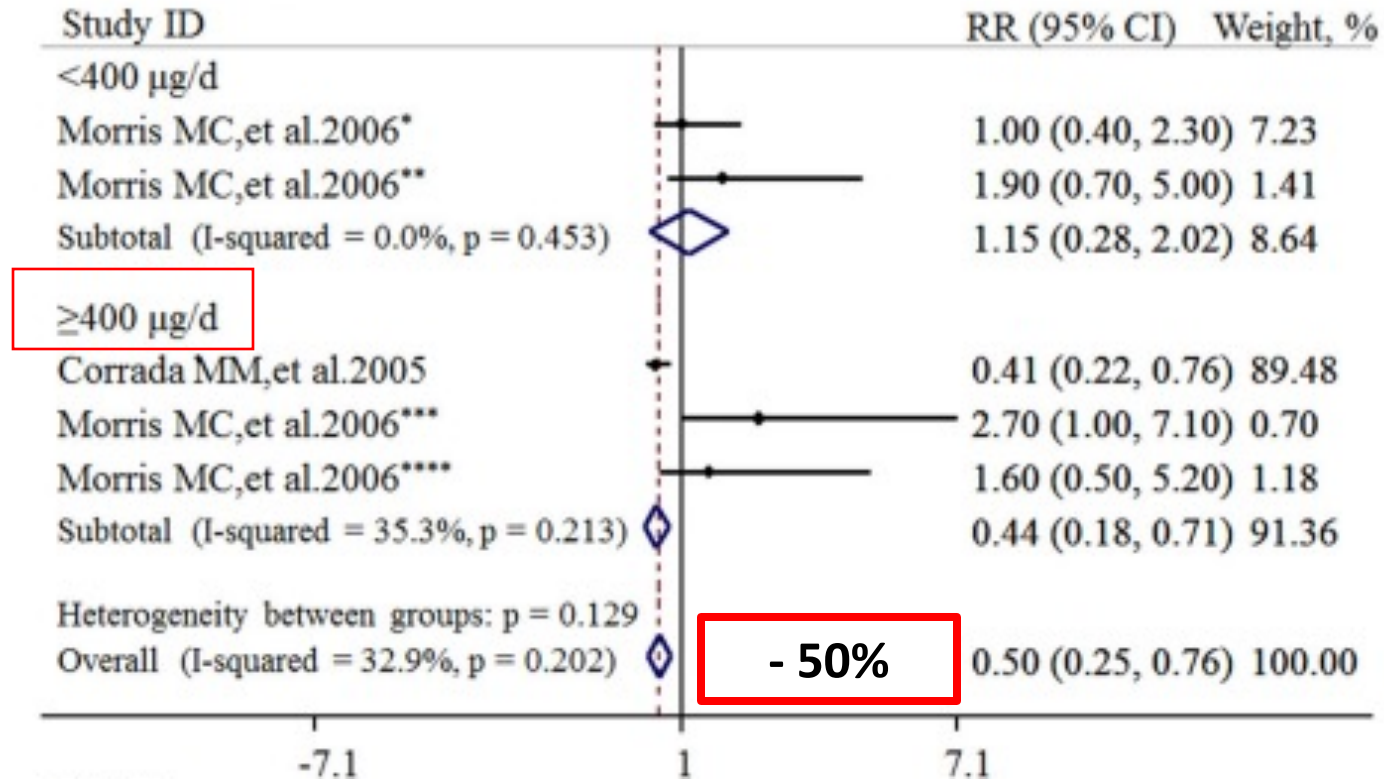


Figure 3 Forest plots comparing hazard ratios of incident dementia between relatively high and low intake of dietary B vitamins.

The Association Between Folate and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

A Total folate intake



Abats, légumineuses légumes verts.

B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis

The present meta-analysis supports the hypothesis that early intervention with long-term B vitamin supplementation (particularly folate) indeed slows cognitive decline. Food fortification with folate may

represent an effective and potentially very economical strategy for dementia prevention at the population

scale.^{51,86,123} Mandatory folate fortification of grain products was initiated in America starting in 1998, and this practice was followed by Canada, Chile, and Australia,

this action increased dietary intake of folate by about 80 to 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ in America.¹²⁴

Quelle dose ?

- Anémie par carence en folates : 5 mg /j
- Carence en folates : 0.4 mg /j

Conclusions – Folates et MA

- LA carence en folate est associée à un risque de troubles neuro cognitifs majeurs
- Une faible consommation en folates augmente le risque de troubles cognitifs (MCI-MA)
- La supplémentation en folates réduit le déclin cognitif à court terme (études randomisées)
- La supplémentation en folates réduit le déclin cognitif majeur à long terme (études observationnelles)
- Bientôt des données Françaises