

Effets de l'acide folique sur les risques cérébrovasculaires et oncologiques liés à l'homocystéine

Rev Med Suisse 2012; 8: 375-9

R. C. Martin-Du Pan
D. Mercan

Dr Rémy C. Martin-Du Pan
 26, boulevard Helvétique
 1207 Genève
 Dr Dany Mercan
 Laboratoire Unilabs
 1296 Coppet

Effects of homocysteine-lowering treatments on cerebro-vascular and cancer risks. multiple causes of failure

Homocysteine increase is associated with an elevated risk of cerebro-vascular (CV) disease as well as osteoporosis, dementia and depression. However, most secondary prevention trials did not show any CV benefit to decrease homocysteine levels through folate administration, with the possible exception of stroke. Reasons for these failures are analysed. Moreover, folate acid could decrease the risk of colon, breast and prostate cancers mainly in wine drinkers, whereas it increases the growth of preneoplastic cells of the latter cancers. In conclusion, folate acid does not benefit patients for secondary prevention of CV or malignant diseases but it still has to be proven that it could benefit patients for primary prevention.

L'élévation des taux sériques d'homocystéine est associée à une augmentation du risque de maladies cérébrovasculaires (CV) ainsi que du risque d'ostéoporose, de démence et de dépression. Toutefois, la plupart des études randomisées de prévention secondaire n'ont pas montré que l'abaissement de l'homocystéine par l'acide folique avec ou sans vitamines B6 et B12 entraînait une diminution du risque CV, à l'exception peut-être du risque d'ictus. Les raisons de ces échecs sont analysées. De plus, l'acide folique semble diminuer le risque de cancer du côlon, du sein et de la prostate, en particulier chez les buveurs d'alcool, alors qu'il stimule la croissance de lésions préneoplasiques de ces mêmes cancers. En conclusion, il ne semble pas que les vitamines B aient une action bénéfique en prévention secondaire des maladies CV et des cancers mais une possible efficacité en prévention primaire reste à démontrer.

INTRODUCTION

De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'un taux élevé d'homocystéine était associé de façon indépendante et proportionnelle à une augmentation du risque d'ictus, d'infarctus, d'artériopathie périphérique et de thrombose veineuse.¹ On note également un risque élevé d'ostéoporose, de dépression tardive et de maladie d'Alzheimer.²⁻⁴ On a calculé que pour chaque augmentation de 5 $\mu\text{mol/l}$ du taux d'homocystéine, il y aurait une augmentation de 16% du risque cardiovasculaire (CV).¹ De plus, des études in vitro ont montré le rôle athérogène de l'homocystéine, qui favorise la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif, l'inflammation, la prolifération cellulaire et la thrombose.⁵ Enfin, dans une étude ouverte portant sur 32 patients présentant une homocystinurie (due à un déficit en cystathionine synthase) et des taux très élevés d'homocystéine (> 50 $\mu\text{mol/l}$), l'administration d'acide folique (5 mg/jour) et de vitamine B6 (100 à 200 mg/jour) a permis de diminuer fortement le risque CV, notamment de thrombose veineuse, qui est très élevé chez ces malades.⁶ Le but de ce travail est de passer en revue les études visant à baisser les taux d'homocystéine par les vitamines du groupe B, en particulier l'acide folique (vitamine B9) et les vitamines B6 et B12 et d'en analyser les effets bénéfiques sur la mortalité CV ainsi que sur la survenue de démence, de dépression, de fractures et de cancers. Les raisons de l'inefficacité de l'acide folique sont analysées.

UTILITÉ DU DOSAGE DE L'HOMOCYSTÉINE

Le métabolisme de l'homocystéine est complexe: cet acide aminé soufré est formé par déméthylation à partir de la méthionine. L'acide folique et la vitamine B12 catalysent la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, ce qui augmente la S-adenosylméthionine (SAM), source principale de groupes méthyles. Or la méthylation est un mécanisme épigénétique modulant l'expression des gènes. L'homocystéine peut aussi être dégradée par transsulfuration en cystathionine (figure 1).⁷

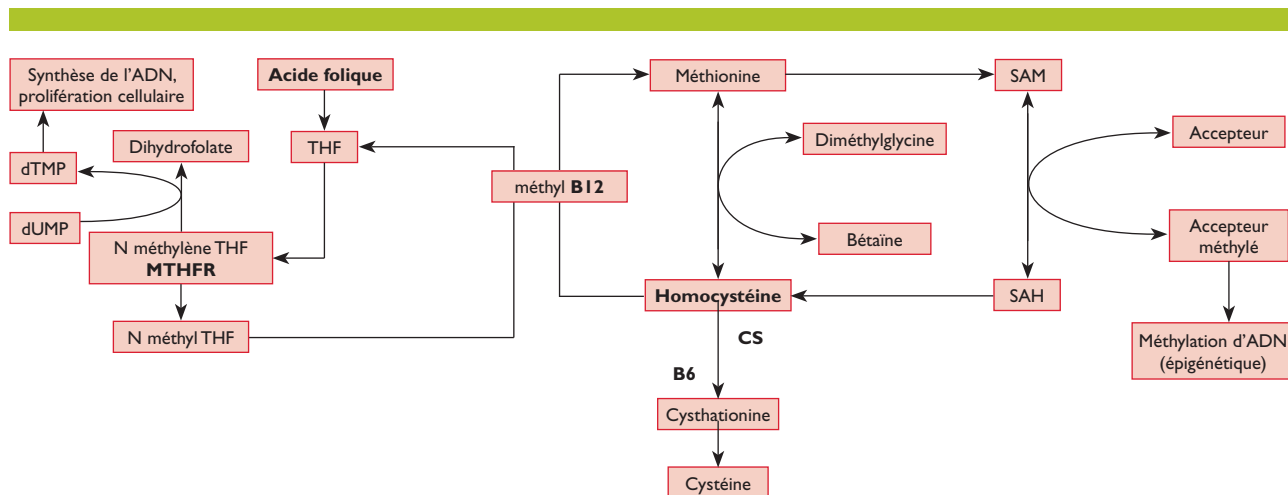


Figure 1. Métabolisme de l'homocystéine

THF = tétrahydrofolate; SAM = S-adenosylméthionine; SAH = S-adenosylhomocystéine; MTHFR = méthylène tétrahydrofolate réductase.

Une élévation du taux sérique d'homocystéine > 14 $\mu\text{mol/l}$ (pour des valeurs normales entre 5 et 14 $\mu\text{mol/l}$) doit faire rechercher une carence en acide folique, vitamines B6 ou B12, une insuffisance rénale sévère (taux entre 25 et 35 $\mu\text{mol/l}$), ou une hypothyroïdie (tableau 1).⁸ Dans 10 à 13% de la population, le taux d'homocystéine est (modérément) élevé (entre 13 et 15 $\mu\text{mol/l}$) pour des raisons génétiques (présence d'un variant de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)).⁹ En outre, l'homocystéine peut être élevée du fait de la prise de médicaments diminuant l'absorption de la B12 (comme la metformine et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)), modifiant le métabolisme de l'acide folique (comme la L-dopa) ou ayant une action antifolique (comme le méthotrexate) (tableau 1).¹⁰

L'homocystéine est donc un marqueur de risque CV indépendant. Les questions se posent alors du point de vue clinique: est-ce un facteur de risque? Ce facteur est-il modifiable? Les approches visant à le modifier sont-elles efficaces?

LE TRAITEMENT DE L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE EST-IL EFFICACE

Pour diminuer le risque cardiovasculaire?

L'acide folique était promis à un bel avenir: incorporé dans la fameuse polypill (un mélange d'aspirine, d'hypotenseur et de statine) censée diminuer de façon drastique les facteurs de risque CV,¹¹ l'acide folique diminue de façon efficace l'homocystéine. Hélas, la plupart des études d'interventions (CHAOS, NORVIT, WAFACS, SEARCH, etc.) (résumées dans le tableau 2) n'ont montré aucun bénéfice clinique de l'acide folique en général associé aux vitamines B6 et B12, malgré une diminution de plus de 20% des taux d'homocystéine. L'étude SEARCH par exemple, qui portait sur 12000 patients ayant eu un infarctus dont la moitié a été traitée par 2 mg d'acide folique et 1 mg de B12, a eu des résultats négatifs. Sur plus de vingt études randomisées en prévention secondaire,^{12,13-15} dont dix-sept ont fait l'objet d'une récente méta-analyse,¹² trois seulement ont montré un effet bénéfique de l'acide folique:¹⁶⁻¹⁸ l'une

Tableau 1. Facteurs d'augmentation de l'homocystéine

MTHFR: méthylène tétrahydrofolate réductase

Anomalies génétiques <ul style="list-style-type: none"> • MTHFR (10 à 13% population) • Cystathionine synthase (homocystinurie) rare • Méthionine synthase 	<ul style="list-style-type: none"> • Cancers (sein, ovaires, leucémie lymphoblastique)
Carence vitamines B <ul style="list-style-type: none"> • Acide folique (vitamine B9) • Vitamine B12 (cobalamine) • Vitamine B6 (pyridoxine) 	Médicaments toxiques <ul style="list-style-type: none"> • Antifoliques (méthotrexate, phénytoïne) • Antagoniste de la vitamine B6 (pilule, théophylline, tabac) • L-dopa
Maladies <ul style="list-style-type: none"> • Anémie pernicieuse • Insuffisance rénale • Hypothyroïdie 	Age, sexe <ul style="list-style-type: none"> • Vieillesse • Sexe masculin • Ménopause

sur la resténose des coronaires chez des angoreux, après dilatation,¹⁶ une plus récente sur la mortalité chez des coronariens¹⁷ et une autre sur le risque d'ictus,¹⁸ ce qui est en partie confirmé par une méta-analyse.¹⁹ Une autre méta-analyse de cinq études a montré une baisse de 27% de la morbidité CV sous l'effet de l'acide folique chez des dialysés,²⁰ alors qu'une récente étude randomisée a montré des résultats plus mitigés.²¹

En conclusion, à l'exception des études revues ci-dessus, la plupart des études randomisées et des méta-analyses n'ont pu mettre en évidence d'effet bénéfique d'un traitement d'acide folique (associé aux vitamines B6 et B12) sur les différentes affections vasculaires.^{12-15,22} Une revue *Cochrane* de base de données conclut à l'absence d'effet bénéfique de l'acide folique seul ou en association avec les vitamines B sur le risque CV.²³ Nous en analyserons plus loin les causes possibles.

Pour diminuer le risque, de fracture, de dégénérescence maculaire, de dépression?

Une étude a montré une diminution de 80% du risque de fracture chez des malades ayant eu un ictus, avec un



Tableau 2. Principales études examinant l'effet des vitamines B sur le risque cardiovasculaire (CV)

IR = insuffisance rénale terminale; INF = post-infarctus; Dim = diminution de l'homocystéine; Homoc = valeur moyenne de l'homocystéine (µmol/l).

Etudes	N	Âges	Maladies	Durée (mois)	Acide folique	B6 mg	B12 mg	Homoc µmol	Dim	CV	Ictus	Décès
CHAOS ¹²	1882	–	CV	20	5	0	0	11,2	1,5	1,9	–	–
NORVIT ¹²	2815	63	CV	36	0,8	40	0,4	13,1	3,5	1,08	0,91	1,04
WAFACS ¹²	5442	63	CV	88	0,5	50	1	12,3	1,6	1	1,14	0,97
WENBIT ¹⁵	3096	62	CV	38	0,8	40	0,4	10,8	2,6	1,2	0,72	1,27
HOPE-2 ¹⁸	5522	69	CV	60	2,5	50	1	12,2	3,2	0,98	0,76	0,99
SEARCH ¹⁴	12064	64	INF	78	2	–	1	13,5	3,7	1,03	1,01	1,03
VISP ¹⁹	3680	66	Ictus	24	2,5	25	0,4	13,4	2,3	0,94	1,04	0,86
VITATOPS ¹³	8164	40	Ictus	40	2	25	0,5	–	–	0,91	–	–
Wrone ¹²	510	60	IR	24	5-15	0	0	–	3,6	1,4	1,17	0,92
Zoungas ²⁰	315	57	IR	43	15	0	0	–	2,4	0,91	0,49	0,96
Jamison ²⁰	2056	66	IR	38	40	100	2	24	6,3	0,99	0,90	1,02
Mann ²⁰	619	68	IR	60	2,5	50	1	–	4	1,14	–	–
Heinz ²¹	650	–	IR	24	5	20	0,5	–	–	0,85	–	0,80

NNT de 14,²⁴ mais une autre étude n'a pas confirmé ces résultats chez des ostéoporotiques ayant des taux d'homocystéine < 15 µmol/l.²⁵ Dans une autre étude, le risque de dégénérescence maculaire sous «trithérapie» (par acide folique (2,5 mg), vitamines B6 (50 mg) et B12 (1 mg)) a été diminué de 33%.²⁶ Une étude a montré une amélioration des fonctions cognitives chez des sujets âgés,²⁷ ce qui n'a pas été confirmé par une revue *Cochrane*.²⁸ Cependant, une vitamino-B-thérapie a montré un ralentissement de l'atrophie cérébrale chez des sujets ayant un déficit cognitif modéré, en particulier ceux dont le taux d'homocystéine était > 13 µmol/l.³ Enfin, une amélioration de la réponse aux antidépresseurs, notamment à la fluoxétine, a été démontrée lors de l'adjonction d'acide folique, dont le taux est souvent abaissé chez les déprimés.^{2,29,30} De plus, on a observé une baisse de 52% du risque de dépression chez 273 patients ayant eu un ictus traités par les vitamines B (2 mg d'acide folique, 25 mg de B6 et 0,5 mg de B12) pendant sept ans.³⁰ Cela augure bien des études en cours sur la prévention de la dépression par l'acide folique.

Pour diminuer le risque de cancer (côlon, sein et prostate)?

L'acide folique est impliqué comme cofacteur dans la synthèse des purines. En permettant le transfert d'un atome de carbone, il favorise la formation de la méthionine et de la thymidine. Dans les cellules cancéreuses qui se divisent rapidement (par exemple: dans la leucémie), l'apport d'acide folique favorise leur prolifération. A l'inverse, l'absence d'acide folique ralentit la croissance des tumeurs (par diminution de la synthèse des nucléotides). C'est la base des traitements antifoliques tels que le méthotrexate dans le traitement de certains cancers (leucémie, lymphome). Il peut donc sembler paradoxal que de nombreuses études épidémiologiques montrent, contre toute attente, une diminution du risque de cancers du côlon, du sein et de la pros-

tate en cas d'augmentation d'apport d'acide folique d'origine alimentaire.^{31,32} L'apport d'acide folique permettrait en particulier d'atténuer l'augmentation du risque de cancers du sein et du côlon liée à la consommation d'alcool,³³ qui interfère avec le métabolisme de l'acide folique.³⁴ De plus, il pourrait diminuer la résistance à l'insuline qui semble être un facteur de risque pour les cancers du côlon.^{35,36} L'acide folique semble donc jouer un rôle antagoniste dans les cancers. D'une part, il protège contre la survenue de polypes et de cancer colique avant l'apparition de cellules néoplasiques (*prévention primaire*).^{32,37} D'autre part, il favorise la croissance de cellules préneoplasiques en les alimentant en bases puriques et en favorisant la prolifération des cellules à division rapide. Cela expliquerait l'augmentation du risque de cancer de la prostate et d'adénome du côlon chez des patients déjà porteurs d'adénome (*prévention secondaire*).^{37,38} Or, 30% des sujets de plus de 60 ans sont porteurs d'adénomes coliques et le risque d'avoir un jour un cancer in situ de la prostate est de 40% pour un homme de 50 ans.³⁹ On voit donc le danger oncologique pour les personnes âgées d'augmenter leur apport en acide folique bien que les résultats de l'étude SEARCH soient rassurants.¹⁴

QUELLES SONT LES CAUSES POSSIBLES DE CES ÉCHECS DANS LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE?

1. L'homocystéine ne serait qu'un facteur biologique associé (*un bystander*) mais elle ne serait pas impliquée causalement dans les lésions vasculaires, contrairement par exemple à la CRP dont l'abaissement par les statines s'accompagne d'une diminution du risque CV. Or, une augmentation de la CRP s'observe lors de carence en vitamine B6⁴⁰ et des traitements par vitamine B6 (100 mg/jour) peuvent avoir une action anti-inflammatoire.⁴¹



2. La *durée* des traitements (moins de cinq ans en général) serait trop brève pour mettre en évidence un effet, comme l'a démontré une méta-analyse.⁴² De fait, l'augmentation du risque CV lié à l'hyperhomocystinémie repose sur une exposition prolongée (> 10 ans) à ce facteur. On pourrait ainsi le comparer au diabète puisque des études de plus de cinq ans sont nécessaires pour montrer une diminution du risque CV en diminuant les glycémies.
3. La plupart des grandes études contrôlées ont inclus des patients ayant des *taux d'homocystéine pratiquement normaux* (entre 10 et 14 $\mu\text{mol/l}$) et il est possible qu'il y ait un effet de seuil et que seuls les patients ayant des taux > 15 bénéficient d'un traitement d'acide folique. Bien qu'une méta-analyse ait montré un effet faiblement protecteur de l'acide folique uniquement dans les cas d'homocystéine peu élevée,²² d'autres études ont montré au contraire un effet bénéfique dans le groupe de patients ayant les taux les plus élevés.^{3,17,18,43}
4. Il pourrait y avoir une *fenêtre thérapeutique*, comme par exemple pour les œstrogènes après la ménopause, au-delà de laquelle le traitement est inefficace, voire même délétère. La baisse de l'homocystéine pourrait prévenir les lésions vasculaires mais serait sans effet une fois qu'elles sont constituées. Or, l'âge moyen des patients traités dans les diverses études est de 60 ans ou plus et la plupart des études étaient en prévention secondaire.¹² Or, des études faites en prévention primaire ont montré une diminution de l'épaisseur de l'intima de la carotide en cas d'homocystéine > 9 $\mu\text{mol/l}$ ⁴³ alors qu'on observe une progression de l'athérosclérose coronarienne en prévention secondaire.⁴⁴
5. La baisse de l'homocystéine serait plus efficace pour diminuer la *microangiopathie* que la macroangiopathie, ce qu'on observe par exemple dans le traitement du diabète. A cet égard, on peut souligner les résultats encourageants dans la prévention de la dégénérescence maculaire de la trithérapie (acide folique, vitamines B6 et B12).²⁶
6. Les études contre placebo ayant démarré parallèlement à l'*enrichissement* en acide folique des céréales (0,1 mg pour 100 g), qui induit une baisse des taux d'homocystéine de 10,1 à 9,4 $\mu\text{mol/l}$, cela aurait réduit l'impact des traitements par l'acide folique.⁴⁵ Toutefois, cela ne semble pas confirmé par la comparaison des études avec ou sans enrichissement.²⁴
7. Le traitement par acide folique augmente le taux d'adénosylméthionine qui permet la formation de *diméthylarginine asymétrique* (DMA). Or, la DMA a des effets nocifs sur les cellules endothéliales.⁴⁶
8. L'acide folique est impliqué dans la synthèse de thymidine et favoriserait la *prolifération cellulaire* (contrairement aux antifoliques, comme le méthotrexate) dans les plaques d'athérome. Cela expliquerait l'augmentation du risque de resténose après la pose d'un stent sur les coronaires sous thérapie folique,⁴⁷ alors que la resténose après dilatation (sans stent) semble diminuée.^{16,17} La prolifération cellulaire explique également le risque de croissance de cancers in situ.
9. L'augmentation de folate sérique est observée lors d'une alimentation crétoise ou méditerranéenne,⁴⁸ qui est associée à une diminution du risque CV dans la plupart des études épidémiologiques. Cela pourrait être dû à

d'autres facteurs que l'acide folique (alimentation riche en fibres, en potassium et en antioxydants). D'ailleurs, un taux élevé de folates sériques a été associé à un profil lipoprotéique favorable.⁴⁹

10. L'acide folique pourrait exercer des effets indépendants de l'homocystéine. En effet, l'administration de 7,5 mg/jour d'acide folique entraîne une augmentation du cholestérol HDL, une *diminution de la résistance à l'insuline*^{35,50} et une amélioration de la fonction endothéliale.⁵⁰ Un effet bénéfique sur le flux vasculaire (mesuré par la dilatation de l'artère brachiale lors de l'administration d'acide folique) a été observé dans une méta-analyse de douze études (la plupart concernant des sujets sains) mais seulement lors de traitements de moins de huit semaines.⁵¹

11. Les effets peuvent différer selon les doses d'acide folique et leur source (légumineuses ou vitamines de synthèse). En effet, l'acide folique non réduit en folate pourrait avoir un effet délétère par exemple sur les lymphocytes NK.⁵² Les effets de l'acide folique pourraient varier selon l'association ou non à d'autres vitamines B (B6 ou B12). Enfin, la mesure de l'homocystéine érythrocytaire pourrait être plus significative que le taux sérique.⁵³

12. L'élévation des taux d'homocystéine est associée à des lésions vasculaires précoces. Sa toxicité directe sur l'endothélium vasculaire suggère une capacité d'initier une lésion dont l'évolution dépendrait alors d'autres mécanismes. Une intervention tardive sur le taux d'homocystéine ne changerait plus le cours de la maladie (cf. point 4).

CONCLUSIONS

Quelles que soient les explications possibles, il n'en reste pas moins que les résultats de plus des trois quarts des études contrôlées sur les effets CV de l'acide folique sont décevants et que, en dehors des indications classiques (carence en acide folique ou en B12 et les conséquences hématologiques et neurologiques qui en résultent, prévention des anomalies de fermeture du tube neural), il ne semble pas actuellement y avoir de bénéfice CV à baisser les taux d'homocystéine en *prévention secondaire*. De plus, l'administration d'acide folique à toute la population (par renforcement alimentaire) risque de masquer des carences associées à la vitamine B12 (par exemple en normalisant le volume des érythrocytes), ce qui pourrait avoir des conséquences délétères au plan neurologique, en particulier chez les végétariens, souvent carencés en B12 et les personnes âgées.⁵⁴ De plus, chez ces dernières, le risque oncologique de l'acide folique ne devrait pas être sous-estimé puisqu'il alimente les cellules néoplasiques en bases puriques. Les résultats de l'étude SEARCH¹⁴ sont toutefois rassurants quant au risque de cancers.

Il ne faudrait toutefois pas enterrer définitivement l'acide folique. Il persiste une possibilité d'effet bénéfique de l'acide folique en *prévention primaire*, tant au plan CV qu'au plan oncologique. Les études futures devront cibler des populations bien plus jeunes que celles examinées dans les études interventionnelles HOPE-2, VISP ou NORVIT. L'acide folique pourrait aussi être utile dans la prévention des dépressions, de la dégénérescence maculaire et cérébrale,^{3,26} et des ictus (dont les facteurs pathogéniques sont



différents des infarctus). Les indications actuelles d'un traitement par l'acide folique restent limitées aux états carenciels et à la prévention d'anomalies de fermeture du tube

neural. Pour la population générale, il convient d'assurer l'apport vitaminique de façon naturelle par une alimentation diversifiée. ■

Bibliographie

- 1 Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-12.
- 2 Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, et al. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1288-94.
- 3 Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled study. *Plos One* 2010;5(9):e12244.
- 4 Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
- 5 McKusick KS. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39:219-32.
- 6 Wilcken DE, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 1997;20:295-300.
- 7 Loscalzo J. Homocysteine trials. Clear outcome for complex reasons. *N Engl J Med* 2006;354:1629-32.
- 8 Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1998;354:4074-13.
- 9 Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MHTFR 577C-T polymorphism and coronary heart disease. *BMJ* 2005;331:1053.
- 10 Desouza C, Keebler M, McNamara DB, et al. Drugs affecting homocysteine metabolism: Impact on CV risk. *Drugs* 2002;62:605-16.
- 11 Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effect of polypill on risk factors in middle-aged individuals without CV disease: A phase II double-blind trial. *Lancet* 2009;373:13.
- 12 Mei W, Rong Y, Jiming L, et al. Effect of homocysteine interventions on the risk of cerebrovascular events: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2010;64:208-15.
- 13 Vitatops trial. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the vitamins to prevent stroke trial: A randomised parallel trial. *Lancet Neurol* 2010;9:842-3.
- 14 Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. SEARCH group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and morbidity in myocardial infarction survivors: A randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
- 15 Loland KH, Bleie O, Are J, et al. Effect of homocysteine-lowering B vitamin treatment on angiographic progression of coronary artery disease: A WENBIT substudy. *Am J Cardiol* 2010;105:1577-84.
- 16 Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2001;289:973-9.
- 17 Mager A, Orvin K, Koren-Morag N, et al. Impact of homocysteine-lowering vitamin therapy on long term outcome of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:745-9.
- 18 Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Homocysteine lowering therapy and stroke risk, severity and disability. Hope-2 trial. *Stroke* 2009;40:1365-72.
- 19 Lee M, Hong KS, Chang SC, et al. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention. A meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1205-12.
- 20 Heinz J, Kropf S, Luley C, et al. Homocysteine as a risk factor for CV disease in patients treated by dialysis: A meta-analysis. *Am Kidney Dis* 2009;54:478-89.
- 21 Heinz J, Kropf S, et al. B vitamins and the risk of total mortality and CV disease in end-stage renal disease. Results of a randomised trial. *Circulation* 2010;121:1432-8.
- 22 Miller ER, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, et al. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of CV disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. *Am J Cardiol* 2010;106:517-27.
- 23 Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 oct 7;(4):CD006612.
- 24 Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: A randomised controlled trial. *JAMA* 2005;293:1082-8.
- 25 Sawka AM, Ray JG, Yi Q, et al. Randomized clinical trial of homocysteine lowering therapy and fractures. *Arch Int Med* 2007;167:2136-9.
- 26 Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. *Arch Int Med* 2009;169:335-41.
- 27 Durga J, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FAACIT trial: A randomised double blind trial. *Lancet* 2007;369:208-16.
- 28 Maluf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 oct 8;(4):CD004514.
- 29 Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, et al. Folate for depressive disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Psychopharmacol* 2004;18:251-6.
- 30 Almeida CP. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Ann Neurol* 2010;68:503-10.
- 31 Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: A review. *J Nutr* 2002;132(Suppl. 8):2350S-6.
- 32 Kim Y. Folate: A magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006;55:1387-9.
- 33 Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate risk and breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:64-76.
- 34 Mason JB, Show SV. Effects of alcohol on folate metabolism: Implications for carcinogenesis. *Alcohol* 2005;35:235-41.
- 35 Villa P, Perri C, Suriano R, et al. L-folic acid supplementation in healthy postmenopausal women: Effect on homocysteine and glycolipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4622-9.
- 36 Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: Epidemiological evidence. *Cancer Sci* 2010;101:1073-9.
- 37 Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenoma. *JAMA* 2007;297:2351-9.
- 38 Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: Results from a randomised clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.
- 39 Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;23:211-22.
- 40 Morris MS, Sakakeeny L, Jacques PF, et al. Vitamin B6 intake, is inversely related to and the requirements is affected by inflammation status. *J Nutr* 2010;140:103-10.
- 41 Huang SC, Wei JC, Wu DJ, et al. Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1007-13.
- 42 Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.
- 43 Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, et al. High dose vitamin B supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: A randomised controlled trial. *Stroke* 2009;40:730-6.
- 44 Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and CV events in patients treated with homocysteine lowering B vitamins after coronary angiography. A controlled trial. *JAMA* 2008;300:795-804.
- 45 Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
- 46 Green TJ, Skeaff CM, McMahon JA, et al. Homocysteine lowering vitamins do not lower plasma S-adenosylhomocysteine in older people with elevated homocysteine concentrations. *Br J Nutr* 2010;103:1629-35.
- 47 Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350:2673-81.
- 48 Hatzis CM, Bertias GK, Linardakis M, et al. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete. A cross-sectional study. *Nutr J* 2010;5:5-15.
- 49 Semmler A, Moskau S, Grigull A, et al. Plasma folate levels are associated with the lipoprotein profile: A prospective database analysis. *Nutr J* 2010;9:31-6.
- 50 Setola E, Monti LD, Galluccio E, et al. Insulin resistance and endothelial function are improved after folate and vitamin B12 therapy in patients with metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;51:483-9.
- 51 Potter K, Hankey GL, Green DJ, et al. The effect of long-term homocysteine lowering on carotid intima-media thickness and flow mediated vasodilatation in stroke patients: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:24.
- 52 Troen AM, Mitchell B, Sorenson B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 2006;136:189-94.
- 53 Queré I, Perneger TV, Zittoun J, et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism. *Lancet* 2002;359:747-52.
- 54 Reynolds E. Vitamin B12, folic acid and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-6.

* à lire

** à lire absolument