

Dosage des folates érythrocytaires

Évaluation pour la mise à jour du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de
l'évaluation des technologies

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Anne Bergeron, Ph.D.

Collaboratrice interne

Éléna Morarescu M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph.D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Annabelle Suire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Josée De Angelis, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-86341-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage des folates érythrocytaires Évaluation pour la mise à jour du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Rapport rédigé par Anne Bergeron. Québec, Qc : INESSS; 2020. 53 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

DOSAGE DES FOLATES ÉRYTHROCYTAIRES

Avis d'évaluation de pertinence clinique

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Mandat

Ce document a comme objectif d'évaluer la pertinence clinique du dosage des folates érythrocytaires.

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflits d'intérêts

Tous les membres ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Pierre Y. Garneau, chirurgien bariatrique, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur)
- D^r Sébastien Thériault, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval (IUCPQ)
- D^{re} Danuta Balicki, hématologue – oncologue, Clinique Médic Elle

2 RÉSUMÉ

Dosage des folates érythrocytaires	
Nom et objectif de l'analyse	Le dosage des folates érythrocytaires est utilisé afin d'identifier une carence en folates.
Contexte de la demande	Depuis l'adoption d'une exigence d'enrichissement d'acide folique à toutes les farines et les pâtes alimentaires vendues au Canada, une importante diminution de la prévalence des carences en folates est observée. En raison de la faible prévalence des carences, de la faible volumétrie de l'analyse des folates érythrocytaires comparativement à l'analyse sérique et de l'importante variabilité analytique associée à la méthode, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'INESSS afin d'évaluer la pertinence clinique de cette analyse.
Données publiées	Il n'y a pas d'évidence suggérant que le dosage des folates érythrocytaires constitue un marqueur supérieur de carence en folates que le dosage sérique ou qu'il possède une meilleure utilité clinique (p. ex. pour évaluer la réponse à un traitement en acide folique). Le dosage des folates érythrocytaires pourrait être plus efficace pour prédire le risque d'une anomalie du tube neural chez les femmes qui envisagent une grossesse (en cours de grossesse le dosage sérique est aussi efficace) et chez les patients sous traitements d'hémodialyse lorsque le prélèvement est effectué immédiatement suivant la session de dialyse.
Positions et orientations d'organismes d'intérêt	La majorité des organisations d'intérêt consultées considèrent qu'un dosage des folates sériques suffit pour identifier une carence en folates. Le dosage des folates érythrocytaires pourrait être effectué lorsque les résultats du dosage sérique sont ambigus ou lorsqu'on soupçonne que l'apport nutritionnel récent pourrait dissimuler une carence en folates lorsque seule l'analyse sérique est utilisée.
Enjeux particuliers	Une importante variabilité analytique est associée à la méthode de dosage des folates érythrocytaires. Advenant le retrait de l'analyse au <i>Répertoire</i> , une disponibilité de l'analyse par l'entremise des envois hors Québec pourrait mener à une augmentation de son coût.

3 ANALYSE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

Le dosage des folates érythrocytaires est utilisé afin d'identifier une carence en folates.

4 CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

4.1 Contexte clinique

Le terme folate désigne les différentes formes de la vitamine hydrosoluble B₉ (p. ex. acide folique, dihydrofolate, tétrahydrofolate, 5, 10-méthylènetétrahydrofolate, 5-méthyltétrahydrofolate) alors que l'acide folique est la forme synthétique utilisée en suppléments et dans la fortification de plusieurs aliments à base de farine (p. ex. pâtes, pain, céréales). Cette vitamine provient uniquement de l'alimentation et elle remplit un rôle essentiel dans la synthèse des protéines et des acides nucléiques [Rothman, 1970].

Une carence en folates peut survenir en raison d'une malnutrition, d'une exigence accrue (p. ex. lors d'une grossesse et de l'allaitement) ou d'une malabsorption (p. ex. maladie de Crohn, maladie cœliaque, chirurgie bariatrique) [Aarts *et al.*, 2011; Yakut *et al.*, 2010; Haapalahti *et al.*, 2005; Higgins *et al.*, 2000; Kemppainen *et al.*, 1998]. D'autres facteurs pouvant influencer le niveau des folates sont la consommation chronique d'alcool, la prise de certains agents médicamenteux (p. ex. le méthotrexate, la metformine, des antibiotiques¹, des antiépileptiques², les barbituriques, des inhibiteurs de la pompe à protons, des anti-inflammatoires³) ou des facteurs génétiques (p. ex. un polymorphisme du gène de la méthylènetétrahydrofolate réductase [*MTHFR*]) [Wilson *et al.*, 2015; Allen, 2008; Shelnutt *et al.*, 2003; Halsted, 1980]. Une carence sévère en folates se manifeste sous la forme d'une anémie mégaloblastique causée par un défaut de division des précurseurs des globules rouges secondaire au défaut de synthèse de l'ADN [Farrell *et al.*, 2013; Selhub *et al.*, 2009; Aslinia *et al.*, 2006]. La pancytopenie constitue une autre manifestation hématologique potentielle d'une carence en folates [Devalia *et al.*, 2014; Oh et Brown, 2003]. De plus, un faible niveau de folates au cours d'une grossesse constitue un facteur de risque pour une anomalie du tube neural chez le fœtus [Kirke *et al.*, 1993]. Des troubles de mémoires légers, la démence et la maladie d'Alzheimer sont d'autres manifestations cliniques possibles d'une carence en folates [Ramos *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2001].

¹ Tels que le chloramphénicol et la triméthoprime.

² Tels que la primidone, la phénytoïne et le phénobarbital.

³ Tels que la sulfasalazine et la salazopyrine.

Depuis l'adoption d'une exigence d'enrichissement d'acide folique à toutes les farines et les pâtes alimentaires vendues au Canada (en 1998), une importante diminution de la prévalence de carence en folates (< 305 nmol/l), évaluée à moins de 1 % en 2011, est observée [MacFarlane *et al.*, 2011; Gouvernement du Canada, 1998]. De même, une réduction globale de 46 % de la prévalence d'anomalies du tube neural, telles qu'un spina-bifida (réduction de 45 %) et l'anencéphalie (réduction de 52 %), a été constatée au Québec en 2007 [De Wals et Tairou, 2007]. Face à la faible prévalence de carence, certaines organisations canadiennes dont l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et l'organisation Qualité des services de santé Ontario ont recommandé de restreindre le dosage des folates à certains cas cliniques particuliers (voir section 7) [INESSS, 2014; OHTAC, 2013].

Le dosage des folates peut être réalisé à partir du sérum ou des érythrocytes suivant une ponction veineuse. La concentration des folates érythrocytaires est de l'ordre de 40 à 100 fois plus élevée que la concentration dans le sérum [Klee, 2000]. Plusieurs études ont montré une corrélation significative, variant de 0,51 à 0,68, entre le folate sérique et érythrocytaire [Cheng *et al.*, 2009; Golbahar *et al.*, 2005; Drogan *et al.*, 2004; Jaffe et Schilling, 1991]. Il est généralement accepté que la concentration des folates sériques reflète l'apport alimentaire et peut fluctuer en fonction de celui-ci, alors que la concentration en folates érythrocytaires (accumulée principalement lors de l'érythropoïèse) reflète le statut à long terme avec une demi-vie de la vitamine qui se rapproche de la demi-vie des érythrocytes (c.-à-d. environ 60 jours) [Farrell *et al.*, 2013; Pietrzik *et al.*, 2007]. Malgré ceci, une étude a montré que le niveau des folates sériques prend environ sept semaines avant de se stabiliser suivant une fluctuation de l'apport alimentaire (apport inadéquat de folates dans l'alimentation ou diète enrichie en folates) [Farrell *et al.*, 2013]. Compte tenu du traitement pré-analytique requis au dosage des folates érythrocytaires (hémolyse de l'échantillon) et du coefficient de variation élevé qui lui est associé⁴, la majorité des laboratoires favorise le dosage à partir du sérum. Néanmoins, il n'existe pas de consensus concernant la méthode de référence pour diagnostiquer une carence en folates [Farrell *et al.*, 2013].

4.2 Justification de l'évaluation

En raison de la faible volumétrie de l'analyse des folates érythrocytaires comparativement à l'analyse sérique et, suite à l'observation que certains laboratoires cliniques⁵ ont cessé d'offrir l'analyse des folates érythrocytaires dû à l'importante variabilité analytique liée à la méthode⁴, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) se questionne sur la pertinence de maintenir cette analyse

⁴ Entretien téléphonique avec M. Sébastien Lavoie, biochimiste clinique au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (27 juin 2019).

⁵ Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et le CHU de Québec. Analyses de laboratoires du CHU Sainte-Justine – Acide folique érythrocytaire [site Web], disponible à : <https://www.chusj.org/Labotest/Accueil/Analyses.aspx?IdAnalyse=10873> (consulté le 19 juin 2019).

au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé *Répertoire*). Le MSSS a donc mandaté l'INESSS afin d'évaluer la pertinence clinique de cette analyse.

4.3 Brève description de la situation actuelle

Au Québec, le dosage des folates érythrocytaires constitue une analyse de hiérarchie régionale offerte par 13 établissements hospitaliers. Le dosage des folates sériques, en revanche, est offert par 65 établissements. Une réduction de 87 % des demandes de dosage des folates érythrocytaires a été observée au cours des quatre dernières années (2014 à 2018)⁶ (Annexe A).

En 2014, l'INESSS s'est prononcé sur les indications du dosage des folates sans toutefois adresser la méthode à privilégier (dosage érythrocytaire ou sérique) [INESSS, 2014]. Au CHU de Québec, le dosage des folates (sériques et érythrocytaires) est réalisé selon les indications recommandées par l'INESSS⁷, c'est-à-dire lorsqu'une carence en folates est suspectée, lors de l'évaluation de certaines anomalies hématologiques (p. ex. anémie macrocytaire), pour les cas de syndromes de malabsorption (p. ex. maladie de Crohn, maladie cœliaque), de malnutrition grave, d'alcoolisme, et chez les patients sous traitement avec certains agents médicamenteux (p. ex. triméthoprim, salazopyrine) [INESSS, 2014]. L'analyse est parfois demandée chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique et pour l'investigation de cas de démence⁷ [Gilfix, 2014]. Le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine a cessé d'offrir le dosage des folates érythrocytaires (le dosage sérique est toujours disponible) en raison de l'importante variabilité analytique associée à la méthode⁸. Ce centre ne considère le dosage des folates sériques pertinent que dans certains cas particuliers (p. ex. cas de malabsorption, certaines maladies génétiques, pour investigation d'une anémie macrocytaire)⁴.

4.4 Indications cliniques et patients ciblés

Le dosage des folates est indiqué pour l'évaluation d'une anémie macrocytaire, d'une macrocytose isolée, d'une pancytopenie ou lorsque l'information clinique suggère une carence en folates, dans les cas de syndrome de malabsorption, de malnutrition grave, d'alcoolisme, et chez les patients sous traitement avec certains agents médicamenteux (p. ex. triméthoprim, salazopyrine) [INESSS, 2014].

⁶ Données obtenues du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

⁷ Entretien téléphonique avec D^r Joël Girouard, médecin biochimiste au CHU de Québec (9 juillet 2019).

⁸ Analyses de laboratoires du CHU Sainte-Justine – Acide folique érythrocytaire [site Web], disponible à : <https://www.chusj.org/Labotest/Accueil/Analyses.aspx?IdAnalyse=10873> (consulté le 16 juin 2019).

5 MÉTHODOLOGIE

5.1 Question décisionnelle

Quelle est l'utilité clinique du dosage des folates érythrocytaires?

5.2 Questions d'évaluation

1- Quelles sont les évidences scientifiques montrant une amélioration de l'état de santé ou une modification de la prise en charge des individus suite à une évaluation du niveau des folates érythrocytaires?

2- Quelles sont les lignes directrices et recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation (indications) de l'analyse des folates érythrocytaires?

5.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise

La stratégie de recherche, qui inclut des mots-clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH), a été élaborée en collaboration avec des spécialistes du Service d'information scientifique de l'INESSS. Elle se trouve à l'Annexe B. Une limite temporelle de janvier 2015 à juillet 2019 a été utilisée pour la littérature scientifique et de 2010 à juillet 2019 pour les guides de pratique clinique. Seuls les documents publiés en français et en anglais ont été considérés.

Les bases de données suivantes ont été interrogées : MEDLINE (PubMed), Embase, Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR) (incluant Cochrane Library), la base de données de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) et le National Institute for Health Research (NHS) Economic Evaluation Database. La recherche d'information a été complétée par la révision des références des articles consultés, de sites Internet de sociétés savantes, d'organisations professionnelles, réglementaires et gouvernementales d'intérêt (Annexe C).

5.4 Sélection des publications et extraction des données

Les devis d'études considérés étaient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les études contrôlées randomisées et les études primaires. Les études ont été sélectionnées par la professionnelle scientifique responsable de l'évaluation en fonction des critères PICOTS (Population, Intervention, Comparateur, Résultat d'intérêt [de l'anglais *Outcome*], Temporalité et Milieu d'intervention [de l'anglais *Setting*]) établis. Le diagramme de sélection des publications est présenté à l'Annexe D.

L'extraction de l'information pertinente, issue des publications sélectionnées, a été réalisée par la professionnelle responsable de l'évaluation, puis vérifiée par une professionnelle associée. Les tableaux de synthèse de ces données se trouvent en Annexes E et F.

5.5 Collecte des données contextuelles et expérientielles

Des experts ont été consultés afin de recueillir les informations pertinentes à l'évaluation. Elles sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats dans les sections Brève description de la situation actuelle (section 4.3) et Enjeux organisationnels, éthiques, sociaux et juridiques (section 8).

5.6 Validation par les pairs

Afin d'en assurer la validation scientifique, cet avis a fait l'objet d'une révision interne et externe par trois lecteurs.

5.7 Formulation de la recommandation

Une recommandation basée sur l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été émise par le Comité scientifique des analyses de biologie médicale. Les différents enjeux et constats soulevés au cours de ce processus accompagnent la recommandation sous la forme de précisions propres à cette évaluation.

6 PERTINENCE CLINIQUE

Une revue sommaire de la littérature scientifique a permis de repérer un rapport d'évaluation des technologies et modes d'interventions en santé réalisé par l'ACMTS en 2015 [CADTH, 2015], deux revues systématiques [Tang *et al.*, 2015; Australian Government Department of Health, 2014] et une étude rétrospective canadienne sur l'analyse des folates [MacMillan *et al.*, 2018]. Les caractéristiques de ces études, et certaines des études pivots associées, sont présentées à l'Annexe E.

6.1 Utilité clinique du dosage des folates érythrocytaires

En 2015, l'ACMTS a publié un rapport portant, entre autres, sur l'utilité clinique et les méthodes analytiques utilisées pour le dosage des folates [CADTH, 2015]. Dans son rapport, l'ACMTS conclut qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour appuyer l'utilité clinique⁹ du dosage des folates chez les patients à risque de carence, particulièrement dans les régions où il existe une politique d'enrichissement en acide folique. De plus, aucune étude ayant comparé l'utilité clinique ou la précision diagnostique du dosage des folates érythrocytaires à celles du dosage des folates sériques n'a été repérée par l'organisation.

Le département de la santé de l'Australie a produit un rapport sur le dosage des folates basé sur une revue systématique de la littérature [Australian Government Department of Health, 2014]. Puisqu'aucun essai clinique ayant évalué les effets du

⁹ Les paramètres utilisés par l'ACMTS pour évaluer l'utilité clinique du dosage des folates sont l'amélioration de l'état de santé ou une modification de la prise en charge suivant un dosage des folates.

dosage des folates sur l'état de la santé dans une population saine ou chez des patients présentant une maladie chronique associée à une carence en folates n'a été repéré, il n'a pas été possible d'émettre de conclusion concernant l'utilité clinique du dosage des folates. En somme, en raison des faibles taux de carence en folates dans les pays dotés d'une politique d'enrichissement en acide folique et de l'observation que le statut en folates n'influence pas nécessairement la prise en charge des patients, le rapport a conclu que le dosage des folates possède une faible utilité clinique pour les patients hospitalisés, les patients aux services des urgences et comme analyse de routine en pratique clinique pour les patients souffrant d'anémie ou de démence. Le document ne rapporte aucune utilité clinique spécifique au dosage érythrocytaire.

Le rapport australien a retenu la revue systématique de Farrell et ses collaborateurs [2013] afin de comparer la qualité de l'analyse des folates selon la plateforme utilisée. D'après la revue de Farrell, le dosage des folates sériques représente un marqueur supérieur du statut en folates dans le contexte d'une carence en vitamine B₁₂. De même, la sensibilité aux changements d'apport nutritionnel en folates serait supérieure pour le dosage sérique [Farrell *et al.*, 2013]. Une plus forte augmentation des valeurs de folates sériques qu'érythrocytaires est généralement observée en réponse à une supplémentation en acide folique [Farrell *et al.*, 2013]. Trois de quatre études ayant évalué la réponse des niveaux de folates suite à une supplémentation en acide folique (doses variant de 76 à 4 000 µg/jour) sur une période de 6 mois ou plus montrent une augmentation proportionnellement supérieure du dosage sérique lorsque comparé au dosage érythrocytaire [Farrell *et al.*, 2013] (Tableau 1). Une plus forte augmentation des valeurs de folates sériques qu'érythrocytaires est aussi observée suivant l'implantation d'une fortification [Farrell *et al.*, 2013].

Tableau 1. Résultats d'études ayant évalué la réponse des concentrations des folates sériques et érythrocytaires à différentes doses d'acide folique

ÉTUDE	POPULATION	DOSAGE DES SUPPLÉMENTS D'ACIDE FOLIQUE (µg/jour)	RÉPONSE DES FOLATES SÉRIQUES (%)	RÉPONSE DES FOLATES ÉRYTHROCYTAIRES (%)
Keane <i>et al.</i> , 1998	Personnes âgées	76 ^l	169 [†]	61 [†]
Hao <i>et al.</i> , 2008	Femmes [‡]	100	108	28
Schorah <i>et al.</i> , 1998	Générale	200	59	22
Hao <i>et al.</i> , 2008	Femmes [‡]	400	259	72
Hao <i>et al.</i> , 2008	Femmes [‡]	571 [§]	141	45
Hankey <i>et al.</i> , 2005	Victimes d'AVC	2 000	43 [†]	113
Hao <i>et al.</i> , 2008	Femmes [‡]	4 000	460	137

Tiré de Farrell et ses collaborateurs [2013].

Abréviation : AVC : accident vasculaire cérébral

^l Moyenne minimum d'apport de supplémentation

[†] Comparé au groupe contrôle

[‡] Âge moyen de 30,9 ± 4,4 ans

[§] Équivalent de dosage quotidien (correspondant à une supplémentation de 4 000 µg/jour).

Concernant l'efficacité à prédire une anomalie du tube neural, le dosage des folates sériques semble aussi efficace que le dosage érythrocytaire lorsque le prélèvement sanguin est effectué au cours de la grossesse [Farrell *et al.*, 2013]. D'ailleurs, une étude menée chez des femmes enceintes a identifié le niveau des folates sériques comme facteur de risque indépendant pour des anomalies du tube neural [Kirke *et al.*, 1993]. Une méta-analyse¹⁰ de 32 études, impliquant 1 890 mères, ayant eu au moins une grossesse avec une anomalie du tube neural, a montré que celles-ci avaient un niveau de folates érythrocytaires (0,92¹¹; [IC95 % : 0,86 – 0,98], p = 0,01) et sériques (0,93¹¹; [IC95 % : 0,88 – 0,97], p = 0,002) significativement plus bas comparativement aux mères contrôles [Tang *et al.*, 2015]. Toutefois, une concentration moyenne des folates érythrocytaires moins élevée a été observée chez une petite cohorte de 20 femmes non enceintes ayant eu au moins deux grossesses avec une anomalie du tube neural comparativement au groupe contrôle

¹⁰ Cette méta-analyse n'est pas incluse dans la revue de Farrell et ses collaborateurs [2013] puisqu'elle a été publiée après.

¹¹ Exprimé en ratio de la moyenne de la concentration en folates du groupe avec une anomalie du tube neural sur celle du groupe contrôle.

(178 µg/l contre 268 µg/l, $p = 0,005$) [Yates *et al.*, 1987]. Aucune différence significative de la concentration en folates sériques n'a été observée entre les deux groupes [Yates *et al.*, 1987].

Le dosage des folates érythrocytaires pourrait être le marqueur privilégié lorsque le prélèvement est effectué tôt après une session d'hémodialyse. Dans une cohorte de patients avec une insuffisance rénale terminale, le niveau de folates érythrocytaires ne variait pas de manière significative lorsque mesuré immédiatement avant ou après l'hémodialyse ($p = 0,17$) contrairement à la concentration des folates sériques (la concentration médiane des folates sériques diminuait de 14,3 µg/l à 9,7 µg/l, $p < 0,01$ suivant la session de dialyse) [Heinz *et al.*, 2008]. Cependant, lorsque le sang est prélevé avant la dialyse, le folate sérique pourrait être le meilleur marqueur du statut de folate comme indiqué par un coefficient de corrélation inverse plus élevé du folate sérique ($r = -0,54$, $p < 0,000$) qu'érythrocytaire ($r = -0,38$, $p < 0,000$) avec l'homocystéine¹² [De Vecchi *et al.*, 2000].

Enfin, des études ont montré que l'état de santé de très peu de patients serait affecté par le dosage des folates érythrocytaires couplé au dosage sérique [Farrell *et al.*, 2013]. Parmi celles-ci, une étude s'est intéressée à l'utilité du dosage des folates érythrocytaires pour le diagnostic et le traitement de patients lorsque le dosage sérique est disponible [Jaffe et Schilling, 1991]. Cette étude a montré qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients qui présentent un faible niveau de folates érythrocytaires (inférieur à 175 ng/ml) et le groupe témoin¹³ pour la présence d'anémie, la consommation chronique d'alcool et la diète. De plus, chez les 57 patients avec une faible concentration de folates érythrocytaires, seulement que 7 d'entre eux avaient une concentration de folates sériques normale. Des sept patients qui démontraient un faible niveau de folates érythrocytaires malgré un niveau normal de folates sériques, trois ont montré une réponse hématologique à la supplémentation en acide folique. Aucun des quatre patients n'ayant pas répondu à la supplémentation en acide folique était anémique mais deux montraient une macrocytose. Ainsi, l'issue clinique de 3/57 (5 %) patients a été influencée par le dosage des folates érythrocytaires. Farrell et ses collaborateurs [2013] ont conclu que, globalement, le dosage des folates sériques semble offrir la meilleure combinaison coût / information clinique en tant que test de routine pour évaluer le statut en folates.

Basé sur la revue de la littérature, il n'y a pas d'évidence suggérant que le dosage des folates érythrocytaires constitue un marqueur supérieur de carence en folates que le dosage sérique ou qu'il possède une meilleure utilité clinique, hormis pour prédire le risque d'une anomalie du tube neural chez les femmes qui envisagent une grossesse (mais non en cours de grossesse) et chez les patients sous traitements d'hémodialyse lorsque le prélèvement est effectué immédiatement suivant la

¹² Le folate est un cofacteur de la conversion de l'homocystéine en méthionine. Par conséquent, une carence en folates entraîne une augmentation de la concentration de l'homocystéine.

¹³ Groupe de patients hospitalisés avec une concentration en folates érythrocytaires supérieure à 175 ng/ml.

session de dialyse [CADTH, 2015; Australian Government Department of Health, 2014; Heinz *et al.*, 2008; Yates *et al.*, 1987]. Il est à noter que les résultats suggérant que le dosage des folates érythrocytaires constituerait un meilleur marqueur pour prédire une anomalie du tube neural chez les femmes qui ne sont pas enceintes ou immédiatement suivant une session d'hémodialyse sont basés sur des cohortes de petites tailles ($n = 20$ et $n = 30$ respectivement) [Heinz *et al.*, 2008; Yates *et al.*, 1987].

6.2 Variabilité analytique associée au dosage des folates érythrocytaires

La variabilité inter-laboratoire de l'analyse du dosage des folates érythrocytaires est généralement plus importante que celle du dosage sérique [Gilfix, 2014; Farrell *et al.*, 2013]. Cette variabilité peut s'expliquer par le fait que le dosage érythrocytaire est influencé par un plus grand nombre de variables analytiques (p. ex. l'agent de lyse utilisé et le facteur de dilution, la conversion des formes polyglutamates des folates en formes monoglutamates, l'hématocrite du patient). D'ailleurs, une étude comparative inter-laboratoire internationale initiée par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) comportant 12 échantillons de concentrations variées analysés dans 20 laboratoires distincts (laboratoires commerciaux, gouvernementaux, académiques et de recherche) a montré un CV global de 35,7 % pour le dosage érythrocytaire comparativement à 27,6 % pour le dosage sérique [Farrell *et al.*, 2013; Gunter *et al.*, 1996]. Parmi les laboratoires ayant participé à l'étude, 8 utilisaient une méthode de dosage basée sur un essai microbiologique, 10 un essai de compétition de liaison, 1 par capture d'ions et 1 par chromatographie en phase liquide de haute performance (CLHP) [Gunter *et al.*, 1996].

Selon la revue systématique de Farrell [2013] qui a considéré la performance des analyses des dosages érythrocytaire et sérique des folates, il n'y a pas suffisamment d'évidences pour justifier le coût supérieur associé à doser les folates érythrocytaires de routine.

6.3 Impact d'une politique de restriction du dosage des folates érythrocytaires sur les soins cliniques

Un centre universitaire de santé d'Ontario a évalué l'impact d'une restriction du dosage des folates érythrocytaires sur les soins cliniques des patients [MacMillan *et al.*, 2018]. La mesure de restriction implantée consistait à restreindre la requête informatique de l'analyse aux hématologues et aux gastro-entérologues des établissements du centre. L'analyse demeurait néanmoins disponible aux autres cliniciens par l'entremise d'une requête écrite ou téléphonique au laboratoire. La mesure de restriction adoptée a permis de réduire le nombre d'analyses des folates érythrocytaires de 94 % dans ce centre. Préalablement à l'instauration de la mesure de restriction, 0,28 % (57 de 20 214 cas) des résultats répondaient aux critères de déficience. Ce taux n'a pas changé de manière significative suivant l'implantation des mesures de restriction (0,51 %, soit 6 de 1 188 résultats, $p = 0,16$). Les auteurs estiment que potentiellement 15 cas de carences en folates pourraient être manqués annuellement avec la nouvelle politique de restriction. Une étude menée

par ces auteurs a montré un taux de carence en folates érythrocytaires de 0,16 % (4/2 563) [Gudgeon et Cavalcanti, 2015]. Parmi les quatre résultats qualifiés de déficience en folates, un résultat semblait erroné et aucun des frottis sanguins associés à ces échantillons ne démontrait une anémie mégaloblastique. Les auteurs soulignent que l'identification d'une carence en folates n'influence pas nécessairement la prise en charge du patient.

7 POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

Les principales recommandations et conclusions des organisations d'intérêt concernant le dosage des folates sont présentées à l'Annexe F.

7.1 Dosage des folates érythrocytaires pour identifier une carence en folates

Dans une série de 30 recommandations Choisir avec soin, l'American Society for Clinical Pathology (ASCP) recommande de ne pas prescrire de dosage des folates érythrocytaires [ASCP, 2019]. De même, la British Society for Haematology ne recommande pas le dosage des folates érythrocytaires de routine puisque l'analyse des folates sériques seul suffit dans la majorité des cas (Grade 1A) [Devalia *et al.*, 2014]. La société précise qu'un dosage des folates érythrocytaires peut être réalisé lorsqu'une carence en folates est fortement soupçonnée, malgré un niveau de folates sériques normal, et lorsqu'une carence en vitamine B₁₂ a été écartée (Grade 2B) [Devalia *et al.*, 2014]. Pour sa part, l'organisation Qualité des services de santé Ontario recommande de restreindre le dosage des folates érythrocytaires aux individus qui présentent des niveaux faibles d'hémoglobine et un volume globulaire moyen élevé, chez les individus soupçonnés d'un trouble gastro-intestinal causant une malabsorption et chez les individus souffrant de malnutrition (consensus d'experts) [OHTAC, 2013]. Le dosage sérique serait restreint aux (ou sous le conseil de) cliniciens spécialisés en hématologie ou en gastro-entérologie [Ontario Health Insurance Plan (OHIP), 2013]. Sans préciser la méthode à privilégier, l'INESSS recommande également de restreindre le dosage des folates. Les indications proposées par l'INESSS pour le dosage des folates sont l'évaluation d'une anémie macrocytaire, une macrocytose isolée, une pancytopenie ou lorsque l'information clinique suggère une carence en folates, les cas de syndrome de malabsorption (p. ex. maladie cœliaque, maladie de Crohn), une malnutrition grave, l'alcoolisme et chez les patients sous traitement avec certains agents médicamenteux (p. ex. triméthoprimé ou salazopyrine) [INESSS, 2014]. Le dosage n'est pas indiqué chez les individus asymptomatiques, qui présentent une formule sanguine complète normale, ou qui reçoivent des suppléments d'acide folique [INESSS, 2014].

7.2 Populations particulières

Patients souffrant d'anémie

Le dosage des folates figure parmi les analyses recommandées par le groupe de travail Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) pour l'évaluation initiale de l'anémie chez les patients avec une insuffisance rénale chronique accompagnée d'anémie. Cette recommandation est entérinée par la Société canadienne de néphrologie [Moist *et al.*, 2013]. Le KDIGO précise cependant que, chez la majorité des patients, une carence en folates est mieux identifiée par un dosage des folates sériques [KDIGO, 2012]. Le dosage des folates érythrocytaires peut être effectué lorsque les résultats du dosage sérique sont ambigus ou lorsqu'on soupçonne que l'apport nutritionnel récent pourrait dissimuler une carence en folates lorsque seule l'analyse sérique est utilisée [KDIGO, 2012].

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande de procéder à des évaluations standards afin d'identifier d'autres causes d'anémie, telle qu'une carence nutritionnelle, lors de l'évaluation initiale d'un syndrome myélodysplasique [Greenberg *et al.*, 2013]. Au besoin, un dosage des folates érythrocytaires devrait être effectué et une carence corrigée [Greenberg *et al.*, 2013].

Patients souffrant d'obésité ayant recours à une chirurgie bariatrique

Dépistage préopératoire d'une carence en folates

Les organisations American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), British Obesity and Metabolic Surgery Society (BOMSS), et le groupe American Association of Clinical Endocrinologists / Obesity Society / American Society for Metabolic and Bariatric Surgery et l'Endocrine Society (AACE – OS - ASMBS) recommandent un dosage des folates parmi les analyses à effectuer de manière préopératoire chez les patients ayant recours à une chirurgie bariatrique [Parrott *et al.*, 2017; O'Kane *et al.*, 2014; Mechanick *et al.*, 2013; Heber *et al.*, 2010]. Seuls l'ASMBS et le groupe AACE – OS – ASMBS précisent un dosage érythrocytaire¹⁴ des folates dans leurs recommandations [Parrott *et al.*, 2017; Mechanick *et al.*, 2013].

Suivi postopératoire du niveau de folates

Les organisations ASMBS, BOMSS, l'International Federation of the Surgery of Obesity associé à l'European Association for the Study of Obesity (IFSO – EASO), l'Endocrine Society et l'Alberta Health Services recommandent le dosage des folates chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique pour la perte de poids sans préciser la méthode à privilégier. [Parrott *et al.*, 2017; O'Kane *et al.*, 2014; Fried *et al.*, 2013; AHS, 2012; Heber *et al.*, 2010]. Le BOMSS recommande un dosage des folates à 3, 6 et 12 mois suivant une gastrectomie partielle, une dérivation gastrique ou un « switch » duodénal. Un dosage annuel est recommandé par la suite [O'Kane *et al.*, 2014]. Les recommandations de l'Endocrine Society sont

¹⁴ Le dosage des folates érythrocytaires serait optionnel selon le groupe AACE – OS – ASMBS.

similaires avec un dosage postopératoire recommandé à 6, 12, 18 et 24 mois et ensuite annuellement suite à une gastrectomie pariétale, une dérivation biliopancréatique ou une dérivation biliopancréatique avec « switch » duodéal [Heber *et al.*, 2010]. L'IFSO – EASO recommande d'évaluer le statut nutritionnel et métabolique par des analyses annuelles qui incluent, entre autres, un dosage des folates [Fried *et al.*, 2013]. Le groupe AACE – OS – ASMBS recommande de maintenir le niveau de folates érythrocytaires à l'intérieur d'un intervalle cible chez les patients requérant une supplémentation en micronutriments supérieure à la dose quotidienne de deux multivitamines [Mechanick *et al.*, 2013].

Suivi des femmes enceintes ayant subi une chirurgie bariatrique

L'ASMBS précise qu'une attention particulière devrait être portée aux femmes en âge de procréer concernant le statut en folates [Parrott *et al.*, 2017]. Le BOMSS et le groupe AACE – OS – ASMBS recommandent une surveillance nutritionnelle qui comprend un dosage des folates à chaque trimestre chez les femmes ayant eu recours à une chirurgie bariatrique et qui deviennent enceintes [O'Kane *et al.*, 2014; Mechanick *et al.*, 2013]. Bien que ces organisations ne précisent pas la méthode de dosage des folates, l'ASMBS et le AACE – OS – ASMBS recommandent un dosage érythrocytaire pour l'évaluation préopératoire [Parrott *et al.*, 2017; Mechanick *et al.*, 2013].

Autres considérations

Chez les patients hospitalisés gravement malades qui ont un historique de gastrectomie pariétale, de dérivation gastrique ou de dérivation biliopancréatique avec ou sans « switch » duodéal, l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition suggère de procéder à une analyse du statut nutritionnel qui comprend notamment un dosage des folates sans précision sur la méthode de choix (force de recommandation : faible) [Choban *et al.*, 2013].

Patients souffrant de troubles neurologiques

L'European Federation of the Neurological Societies recommande de procéder, entre autres, à un dosage sanguin des folates afin d'exclure les comorbidités au moment de l'évaluation initiale pour la maladie d'Alzheimer ou de démence¹⁵ [Sorbi *et al.*, 2012; Hort *et al.*, 2010]. Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommande un dosage sérique des folates parmi les analyses de dépistage chez les individus soupçonnés de démence [NCCMH, 2007]. Le ministère de la Santé, des Services sociaux et de l'Égalité de l'Espagne recommande un dosage des folates dans le panel d'analyses pour l'évaluation de tout patient soupçonné de démence (plus particulièrement chez les adultes plus âgés), surtout chez les patients avec un apport limité en céréales (Grade D) [CPG Development Group, 2010].

¹⁵ Et lors de la progression de la maladie.

Femmes enceintes

Selon la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), un dosage des folates érythrocytaires pourrait être inclus dans l'évaluation préconception afin d'établir une stratégie de dosage en multivitamines et en acide folique chez les femmes à risque modéré pour une grossesse avec une anomalie du tube neural pour un diabète maternel (type I ou II) avec un risque tératogénique foetal secondaire [Wilson *et al.*, 2015].

8 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

En raison de l'importante variabilité analytique associée à la méthode du dosage des folates érythrocytaires, certains auteurs questionnent l'utilité clinique de cette analyse [Gilfix, 2014; Farrell *et al.*, 2013; Shojania et von Kuster, 2010].

Enjeux soulevés par les experts

Certains établissements, tels que le centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, ont cessé d'offrir le dosage érythrocytaire en raison de l'importante variabilité analytique associée à l'analyse¹⁶. Le College of American Pathologists¹⁷ et la Mayo Clinic¹⁸ recommandent le dosage des folates sériques plutôt qu'érythrocytaires pour cette même raison.

Contrairement aux produits à base de farine de blé, Santé Canada ne précise aucun niveau d'enrichissement ni élément nutritif spécifique pouvant être ajouté aux aliments sans gluten qui peuvent être enrichis¹⁹. Ainsi, ceci peut conduire à une sous-consommation d'acide folique chez les individus suivant une diète sans gluten, dont certaines femmes en âge de procréer de même que les personnes atteintes de la maladie cœliaque.

Un enjeu au niveau du coût de l'analyse du dosage des folates érythrocytaires a également été soulevé. Advenant le retrait de l'analyse au *Répertoire*, une disponibilité de l'analyse par l'entremise des envois hors Québec pourrait mener à une augmentation de son coût.

¹⁶ Entretien téléphonique avec M. Sébastien Lavoie, biochimiste clinique au centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (27 juin 2019).

¹⁷ College of American Pathologists (CAP). Test Ordering Program [site Web], disponible à : <https://www.cap.org/member-resources/test-ordering-program> (consulté le 27 juin 2019).

¹⁸ Mayo Clinic Laboratories. Test ID: FOL – Folate, Serum [site Web], disponible à : <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/9198> (consulté le 27 juin 2019).

¹⁹ Agence canadienne d'inspection des aliments. Enrichissement d'aliments sans gluten [site Web], disponible à : <http://www.inspection.gc.ca/aliments/exigences-et-directives/etiquetage/industrie/allergenes-et-gluten/fra/1388152325341/1388152326591?chap=3> (consulté le 24 septembre 2019).

9 RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION

Concernant l'utilité clinique du dosage des folates par méthode érythrocytaire, les membres du CSABM ont discuté des données scientifiques présentées par l'INESSS et ont partagé, en groupe, leurs perspectives en s'appuyant notamment sur leur expertise clinique et sur les informations contextuelles et expérientielles disponibles.

La mesure des folates érythrocytaires est considérée comme une mesure représentative de la réserve biologique, alors que la mesure sérique est plutôt le reflet de l'apport nutritionnel à court terme. De ce fait, les membres du CSABM ont relevé que les situations cliniques où il y aurait une plus-value de l'analyse érythrocytaire des folates comparativement à l'analyse sérique sont rares. Dans les cas où la carence en folates serait détectée par la méthode sérique, la prise en charge thérapeutique sera la même et ce, indépendamment du résultat érythrocytaire.

Quelques situations cliniques pourraient nécessiter une mesure de la réserve en folates par la méthode érythrocytaire, notamment la suspicion d'une carence en folates malgré un niveau sérique normale, et commande ainsi de maintenir la possibilité de réaliser cette analyse au moyen d'une prescription spéciale ou d'un envoi hors Québec.

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

DOSAGE DES FOLATES ÉRYTHROCYTAIRES

La recommandation de l'INESSS

- Maintien de l'analyse dans le *Répertoire*
- Retrait de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

Quelques situations cliniques pourraient nécessiter une mesure de la réserve en folates par la méthode érythrocytaire et commande ainsi de maintenir la possibilité de réaliser cette analyse au moyen d'une prescription spéciale ou d'un envoi hors Québec. Les milieux où l'analyse est disponible doivent mettre en place les mesures d'autorisation adéquates pour restreindre l'accès à cette analyse.

ANNEXE A

VOLUMÉTRIE DU DOSAGE DES FOLATES ÉRYTHROCYTAIRES ET SÉRIQUES POUR LES ANNÉES 2014 -2015, 2015 - 2016, 2016 - 2017 ET 2017 - 2018

ANALYSE	2014 - 2015		2015 - 2016		2016 - 2017		2017 - 2018	
	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)	NOMBRE	COÛT (\$)
Dosage des folates érythrocytaires (4,30 \$/test) *	34 128	150 163	13 137	56 489	5 006	21 526	4 290	18 447
Dosage des folates sériques (3,40 \$/test)†	601 107	1 923 542	434 408	1 390 106	289 974	927 917	235 795	801 703

Source : données du ministère de la Santé et des Services sociaux

* Valeur pondérée de 4,40 \$ pour l'année 2014 – 2015

† Valeur pondérée de 3,20 \$ pour l'année 2014 – 2017

ANNEXE B

STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau B-1 Stratégie de recherche bibliographique Pubmed

PubMed (NLM)	
Date du repérage : juillet 2019	
Limites : 2015- (2010- guides de pratique) ; anglais, français	
#1	Folic Acid[mh]
#2	B9[ti] OR folate[ti] OR folic[ti]
#3	Folic Acid/blood[majr]
#4	blood level*[tiab] OR erythrocyte*[tiab] OR erythroid cell*[tiab] OR red cell*[tiab] OR (red blood[tiab] AND (corpuscle*[tiab] OR cell*[tiab]))
#5	accura*[tiab] OR analys*[tiab] OR assay*[tiab] OR biomark*[tiab] OR concentration*[tiab] OR diagnos*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR haematolog*[tiab] OR hematolog*[tiab] OR laborat*[tiab] OR level*[tiab] OR measur*[tiab] OR method*[tiab] OR screen*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab] OR (clinical[ti] AND practice[ti])
#6	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5
#7	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Clinical Protocols[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab]
#8	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab]
#9	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#10	(#7 OR #8) NOT #9
#11	#2 AND #5 AND #10
#12	#6 OR #11

#13	"in vitro"[tiab] OR food[tiab] OR mice[tiab] OR mouse[tiab]
#14	Animals[mh] NOT (Humans[mh] AND Animals[mh])
#15	#12 NOT (#13 OR #14)

Tableau B-2 Stratégie de recherche bibliographique Embase


















Embase (Ovid)	
Date du repérage : juillet 2019	
Limites : 2015- (2010- guides de pratique) ; anglais, français ; article, journal	
1	(B9 OR folate OR folic).ti
2	(blood level* OR erythrocyte* OR erythroid cell* OR red cell* OR (red blood AND (corpuscle* OR cell*))).ti,ab
3	(accura* OR analys* OR assay* OR biomark* OR concentration* OR diagnos* OR dosage* OR dose* OR dosing OR haematolog* OR hematolog* OR laborat* OR level* OR measur* OR method* OR screen* OR test OR testing OR tests).ti,ab OR (clinical AND practice).ti
4	1 AND 2 AND 3
5	exp Practice Guideline/ OR Clinical Protocol/ OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs).ti,ab
6	Meta-Analysis/ OR "Meta Analysis (Topic)"/ OR Biomedical Technology Assessment/ OR Systematic Review/ OR "Systematic Review (Topic)"/ OR (meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti,ab. OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab)
7	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/
8	(5 OR 6) NOT 7
9	1 AND 3 AND 8
10	4 OR 9
11	("in vitro" OR food OR mice OR mouse).ti,ab
12	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
13	10 NOT (11 OR 12)






Tableau B-3 Stratégie de recherche bibliographique EBM

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : juillet 2019	
Limites : 2015- (2010- guides de pratique) ; anglais, français	
1	(B9 OR folate OR folic).ti
2	(accura* OR analys* OR assay* OR biomark* OR concentration* OR diagnos* OR dosage* OR dose* OR dosing OR haematolog* OR hematolog* OR laborat* OR level* OR measur* OR method* OR screen* OR test OR testing OR tests).ti,ab OR (clinical AND practice).ti
3	1 AND 2

ANNEXE C

LISTES DES SITES INTERNET CONSULTÉS (ASSOCIATIONS PROFESSIONNELLES, ORGANISATIONS D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET ORGANISMES GOUVERNEMENTAUX)

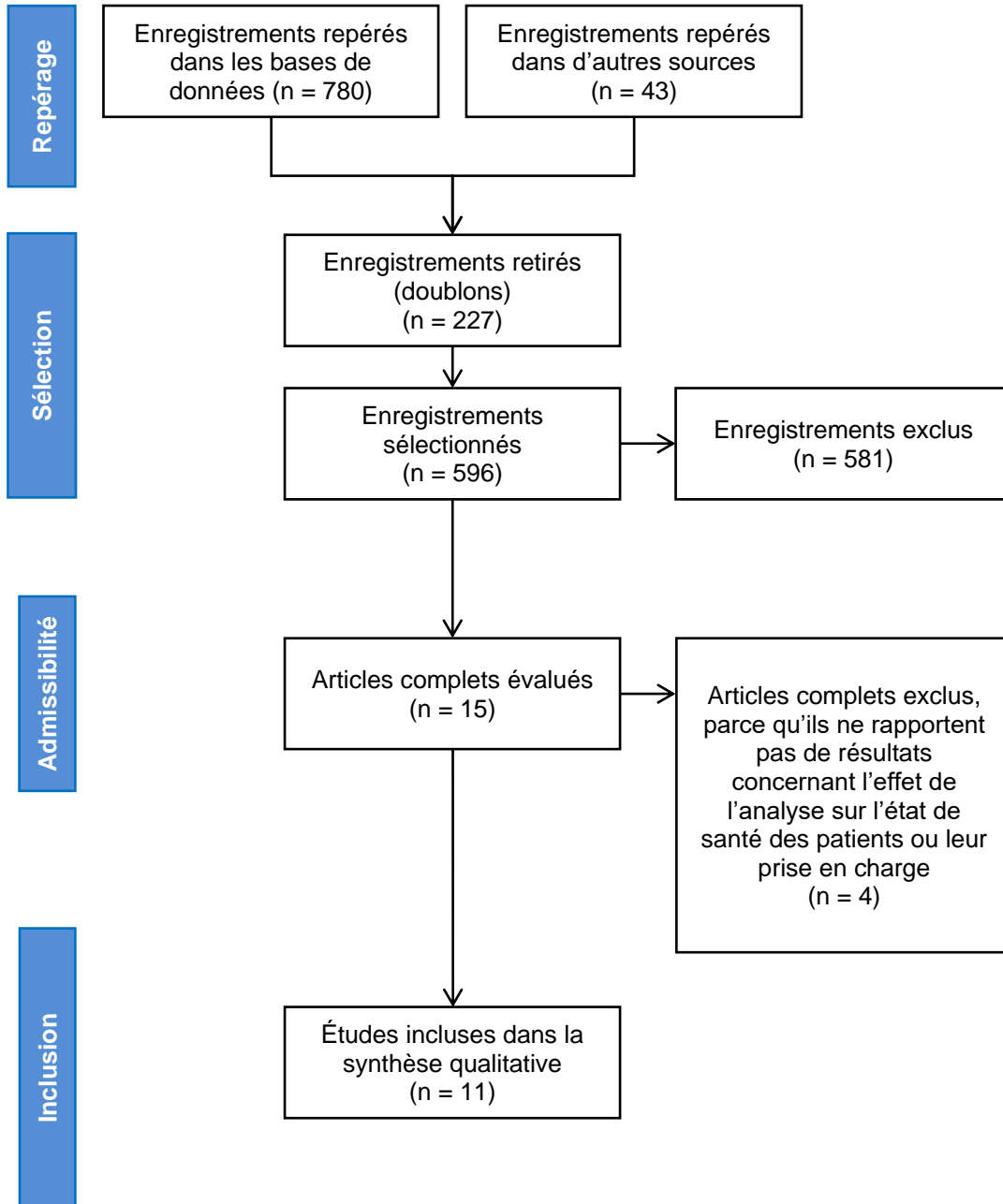
<i>Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique</i>
INCESS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux)  www.inesss.qc.ca
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec)  www.inspq.qc.ca
ACMTS/CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)  www.cadth.ca
EMA (European Medicines Agency) www.ema.europa.eu
HAS (Haute Autorité de Santé, France) www.has-sante.fr
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) www.nice.org.uk
EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) www.eunethta.eu
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment-Alberta)  www.inahta.org
HTAi (Health Technology Assessment International-Alberta)  www.htai.org
G-I-N (Guidelines International Network) www.g-i-n.net
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) www.sign.ac.uk
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) www.ahrq.gov
NHS (National Health Service) www.nhs.uk/pages/home.aspx
Infobanque AMC (Association médicale canadienne)  www.cma.ca
WHO/OMS (Organisation mondiale de la Santé) www.who.int
<i>Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique</i>
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) www.york.ac.uk/crd/
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) www.cms.gov
CFHI (Canadian Foundation for Healthcare Improvement)  www.cfhi-fcass.ca
HQO (Health Quality Ontario)  www.hqontario.ca
OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee)  www.hqontario.ca
PATH (Programs for Assessment of Technology in Health-McMaster)  www.path-hta.ca
AHS (Alberta Health Services)  www.albertahealthservices.ca
HTA Unit (Health Technology Assessment Unit - University of Calgary)  http://vortal.htai.org
NIHR HTA programme (National Institute for Health Research, Health Technology Assessment programme) www.nihr.ac.uk
OAML (Ontario Association of Medical Laboratories)  www.oaml.com
<i>Épidémiologie - Statistiques sur la santé</i>
ISQ (Institut de la statistique du Québec)  www.stat.gouv.qc.ca
ICIS (Institut canadien d'information sur la santé)  www.cihi.ca
Statistique Canada  www.statcan.gc.ca
CDC (Centers for Disease Control and Prevention) www.cdc.gov
WHO/OMS (Organisation mondiale de la Santé) www.who.int
Banque de données RAMQ (Régie de l'assurance maladie du Québec) 
<i>Analyses biomédicales en général & contrôles qualité</i>
LabTestOnline https://labtestsonline.org
MedicineNet https://www.medicinenet.com/procedures_and_tests/article.htm
MEDLINE www.ncbi.nlm.nih.gov
USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) www.uspreventiveservicestaskforce.org

CAP (College of American Pathologists) www.cap.org
ERNDIM http://cms.erndimqa.nl/
Mayo Clinic www.mayoclinic.org
Foods Standards Australia New Zealand https://www.foodstandards.gov.au
UK NEQAS (International Quality Expertise) https://ukneqas.org.uk
<i>Pertinence des analyses biomédicales</i>
Choosing Wisely Canada www.choosingwiselycanada.org
Choosing Wisely www.choosingwisely.org
<i>Biochimie</i>
AACC (American Association for Clinical Chemistry) www.aacc.org
NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) www.aacc.org
ASCP (American Society for Clinical Pathology) https://www.ascp.org/content
<i>Hématologie - Oncologie</i>
ASH (American Society of Hematology) www.hematology.org
NCCN (National Comprehensive Cancer Network) www.nccn.org
ESMO (European Society for Medical Oncology) www.esmo.org
ASCO (American Society of Clinical Oncology) www.asco.org
ELN (European LeukemiaNet) www.leukemia-net.org
NIH (National Cancer Institute) www.cancer.gov
BSH (British Society for Haematology) https://b-s-h.org.uk/guidelines
<i>Pathologie</i>
CAP (College of American Pathologists) www.cap.org
AMP (Association for Molecular Pathology) www.amp.org
ASCP (American Society for Clinical Pathology) https://www.ascp.org/
<i>Populations particulières</i>
SCP (Société canadienne de pédiatrie)  www.cps.ca
AAP (American Academy of Pediatrics) www.aap.org
SOGC (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada)  https://sogc.org
ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) www.acog.org
CGS (Canadian Geriatrics Society)  http://canadiangeriatrics.ca/
AGS (American Geriatrics Society) www.americangeriatrics.org
KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) https://kdigo.org/
<i>Neurologie</i>
NIA (National Institute on Aging) https://www.nia.nih.gov/
EAN (European Academy of Neurology) https://www.ean.org/
EFNS (European Federation of the Neurological Societies) https://www.ean.org/
Société Alzheimer Canada  https://alzheimer.ca/fr/Home
Alzheimer's Association https://www.alz.org/
Dementia Australia https://www.dementia.org.au/
RNAO (Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontario)  https://rnao.ca/
<i>Gastro-entérologie</i>
ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) https://asmbs.org/
EASO (European Association for the Study of Obesity) https://easo.org
Endocrine Society https://www.endocrine.org/
BOMSS (British Obesity and Metabolic Surgery Society) https://www.bomss.org.uk/
AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) https://www.aace.com/

OS (Obesity Society) https://www.obesity.org/
WGO (World Gastroenterology Organisation) https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines
ESSCD (European Society for the Study of Coeliac Disease) https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640619844125
ACG (American College of Gastroenterology) https://gi.org/tag/acg-guidelines/
ACMC (Association canadienne de la maladie cœliaque) http://www.celiac.ca/fr/
ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) https://www.ecco-ibd.eu/
ACG (Association canadienne de gastroentérologie) https://www.cag-acg.org/

ANNEXE D

DIAGRAMME DE SÉLECTION DES PUBLICATIONS



ANNEXE E

DESCRIPTION DES DOCUMENTS SCIENTIFIQUES RETENUS POUR L'ÉVALUATION

Annexe E-1 Rapport d'évaluation des technologies et revues ayant évalué l'utilité clinique du dosage des folates

ORGANISATION OU AUTEUR / ANNÉE DEVIS D'ÉTUDE HORIZON DE RECHERCHE	INTERVENTION ÉVALUÉE	RÉSULTATS
<p>ACMTS [CADTH, 2015]</p> <p>ÉTS</p> <p>1^{er} janvier 2010 – 19 juin 2015</p>	<p>Intervention Dosage des folates érythrocytaires</p> <p>Comparateur Dosage des folates sériques</p>	<p>Revue de la littérature</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 revue systématique • 2 études non randomisées • 9 documents de lignes directrices <p>Utilité clinique <u>Paramètres évalués :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration de l'état de santé • modification de la prise en charge suivant l'analyse des folates <p>Il n'y a pas suffisamment d'évidences pour appuyer l'utilité clinique du dosage des folates chez les patients à risque d'une carence, particulièrement dans les régions qui appliquent une politique d'enrichissement en acide folique.</p> <p>Les recommandations des guides de pratique clinique concernant l'analyse des folates dans des populations particulières sont principalement fondées sur des évidences de faible qualité ou des consensus d'experts.</p> <p>Exactitude diagnostique du dosage des folates érythrocytaires contre le dosage des folates sériques pour identifier une carence Aucune étude repérée</p> <p>Utilité clinique du dosage des folates érythrocytaires contre celle du dosage des folates sériques Aucune étude repérée</p>

		<p>Utilité clinique du dosage des folates</p> <p>Les 2 études rétrospectives incluses dans la revue systématique n'ont pas relevé d'évidence pour supporter l'utilité clinique du dosage des folates (ceci basé sur une modification de la prise en charge) chez des patients souffrant d'anémie ou de démence et chez des patients hospitalisés ou aux services des urgences.</p> <p>Les 2 études non randomisées n'ont pas permis de démontrer une modification significative de la prise en charge des patients suivant un résultat de carence en folates.</p> <p>Lignes directrices</p> <p><u>Indications pour le dosage des folates</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de fatigue chronique/encéphalomyélite myalgique • Formule sanguine anormale • Malabsorption (conditions gastro-intestinales)/malnutrition • Maladie d'Alzheimer/autres syndromes de démence non Alzheimer • Patients avec tumeurs non myéloïdes à risque d'anémie • Insuffisance rénale chronique • Gastrectomie • Chez les femmes enceintes ayant subi une chirurgie bariatrique en pré-partum • Conditions similaires à une carence en vitamine B₁₂ (p. ex. anémie, troubles alimentaires, maladies auto-immunes, historique de glossite ou ulcération de la bouche, historique de neuropathie périphérique, pauvre proprioception, malabsorption, usage de certains médicaments [p. ex. metformine, inhibiteurs de la pompe à protons, contraceptifs oraux], troubles neurocognitifs, faible apport alimentaire en protéines animales, grossesse). <p><u>Méthode de dosage des folates à privilégier</u></p> <p>La société British Society of Haematology (BSH, 2014) recommande le dosage des folates sériques en première ligne pour évaluer le statut en folates. L'analyse de routine des folates érythrocytaires n'est pas nécessaire puisque l'analyse des folates sériques seule est suffisante dans la majorité des cas. Dans le cas d'une forte suspicion clinique d'une carence en folates, malgré des niveaux de folates et de vitamine B₁₂ sériques normaux, un dosage des folates érythrocytaires peut être réalisé.</p>
--	--	--

		<p>Le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2012) recommande d'utiliser le dosage sérique pour évaluer le statut en folates dans la majorité des cas à moins que le niveau de folates dans le sérum ne soit normal ou si l'apport alimentaire récent pouvait influencer les résultats.</p> <p>Limites</p> <p>Toutes les données relatives à l'utilité clinique du dosage des folates proviennent d'un contexte hospitalier. Ainsi, la transférabilité des résultats aux autres populations (p. ex. patients dans des établissements de soins de longue durée ou provenant d'un contexte communautaire souffrant de conditions associées à une carence en folates) est limitée.</p> <p>Les 2 études non randomisées retenues n'ont pas utilisé la même valeur seuil pour caractériser une carence en folates, ce qui a pu contribuer à une sous- ou surestimation de l'utilité clinique des populations respectives.</p> <p>La majorité des recommandations issues des lignes directrices concernant le dosage des folates n'étaient pas fondées sur des évidences de qualité élevée.</p> <p>Conclusions</p> <p>Le rapport a identifié des lignes directrices concernant les indications de l'analyse. Cependant, il n'y a pas suffisamment d'évidences pour conclure sur l'utilité clinique du dosage des folates.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune donnée sur les bénéfices chez les patients suivants ou associés au dosage des folates. • Très peu de patients ayant une carence en folates ont été identifiés et aucun changement universel de la prise en charge n'a été constaté en relation avec la disponibilité des résultats du statut en folates. • Aucune donnée concernant le changement du statut en folates ou l'état de santé lié au statut de folates suivant le dosage. <p>Deux documents de lignes directrices recommandent le dosage des folates sériques plutôt que le dosage érythrocytaire.</p> <p>Aucune étude ayant évalué l'exactitude diagnostique du dosage des folates érythrocytaires comparativement au dosage sérique n'a été repérée.</p>
--	--	---

<p>Gouvernement de l'Australie [Australian Government Department of Health, 2014]</p> <p>Revue systématique</p> <p>2002 – septembre 2013</p>	<p>Intervention Dosage des folates</p> <p>Comparateur Supplémentation d'acide folique sans dosage</p>	<p>Utilité clinique du dosage des folates <u>Paramètres évalués</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets de l'analyse des folates sur l'état de santé (morbidité, mortalité, qualité de vie) • Innocuité du dosage des folates (complications telles qu'une infection ou une blessure causée par l'injection) <p><u>Résultats concernant les effets du dosage des folates sur l'état de santé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun essai clinique repéré • Quelques études rétrospectives ont évalué l'utilité clinique du dosage des folates aux États-Unis. <ul style="list-style-type: none"> ○ Un faible niveau sérique (< 3 ng/ml) (ou un niveau limite, 3 – 4 ng/ml) de folates a été observé chez 14 de 980 patients (0,4 %) dans une étude. Parmi ces 14 patients, 5 ont reçu une supplémentation en acide folique et 6 autres patients ont eu un nouveau dosage dans les 12 mois suivants, ce qui a révélé un retour à la normale du statut en folates. Les auteurs de l'étude ont conclu que leur étude démontrait une faible utilité clinique du dosage des folates et que celui-ci devrait être restreint aux patients avec une anémie macrocytaire et ceux avec un risque élevé de carence en folates. ○ Un taux de carence en folates sériques, en utilisant la valeur seuil ≤ 3 ng/ml, de 0,1 % (2 / 1 944) a été observé dans la seconde étude. Les indications les plus fréquentes pour le dosage des folates sériques étaient, basées sur un échantillonnage de 250 dossiers, une anémie avec ou sans macrocytose, un délirium, une malnutrition, et une neuropathie périphérique. Les auteurs de l'étude ont conclu que, dans les régions avec une fortification en acide folique, le dosage des folates sériques possède une faible utilité clinique pour toutes les indications chez les patients hospitalisés ou qui ont consulté les services d'urgence. • En raison des faibles taux de carence en folates dans les pays avec une politique d'enrichissement en acide folique, en plus de l'observation que des résultats montrant une carence n'influencent pas la prise en charge des patients, il a été conclu que le dosage des folates possède une faible utilité

		<p>clinique pour les patients hospitalisés, les patients aux services des urgences et l'analyse de routine en pratique clinique pour les patients souffrant d'anémie ou de démence.</p> <p><u>Résultats concernant l'innocuité</u> Aucune étude clinique ayant évalué les risques et méfaits associés au dosage des folates n'a été repérée. La supplémentation en acide folique est généralement considérée sécuritaire lorsque l'apport nutritionnel ne dépasse pas les valeurs recommandées.</p> <p>Utilité clinique du dosage des folates érythrocytaires contre celle du dosage des folates sériques</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 revue systématique repérée • Le dosage des folates sériques semble être un marqueur supérieur du statut de folates dans le contexte de carence en vitamine B₁₂ que le dosage érythrocytaire et montrerait une réponse plus sensible aux changements d'apport en folates (par la supplémentation ou la fortification). • Les dosages sérique et érythrocytaire semblent aussi efficaces à prédire le risque d'une anomalie du tube neural (ATN). • Le dosage érythrocytaire est associé à une variabilité analytique supérieure. • L'issue clinique d'un très faible nombre de patients est influencée par le dosage des folates érythrocytaires en plus du dosage sérique. <p>Lignes directrices <i>Indications pour le dosage des folates</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le NICE recommande d'inclure le dosage des folates sériques dans les analyses de dépistage de base pour la démence au moment de la présentation. • Le Royal College of Practitioners ne recommande pas le dosage des folates à moins que la formule sanguine complète et le volume globulaire moyen ne montrent une macrocytose dans la prise en charge du syndrome de fatigue chronique ou de l'encéphalomyélite myalgique. • L'OHTAC recommande que le dosage des folates érythrocytaires soit restreint aux individus avec un faible niveau d'hémoglobine et un volume globulaire moyen élevé ou chez les individus soupçonnés de troubles gastro-intestinaux causant une malabsorption ou soupçonnés de malnutrition de toute cause.
--	--	--

<p>Farrell <i>et al.</i>, 2013</p> <p>Revue narrative</p>	<p>Intervention</p> <p>Dosage des folates sériques et érythrocytaires</p>	<p>Variabilité analytique associée au dosage des folates sériques</p> <p>Le traitement pré-analytique des échantillons contribue à la variabilité analytique de la mesure des folates érythrocytaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • agent de lyse utilisé • dilution de l'échantillon • durée du traitement de lyse <p>L'hématocrite du patient peut également contribuer à cette variabilité puisque la concentration des folates érythrocytaires est ajustée selon ce paramètre.</p> <p>Une étude inter-laboratoire (n = 20) a montré un coefficient de variation (CV) de 37,5 % pour le dosage des folates érythrocytaires comparativement à 27,6 % pour le dosage sérique.</p> <p>Utilité clinique du dosage des folates</p> <p><u>Identification d'une carence en folates</u></p> <p>Des études rapportent des coefficients de corrélation variant de 0,52 à 0,68 entre le dosage des folates sériques et érythrocytaires (population saine et patients).</p> <p><u>Prédire une réponse à la supplémentation en acide folique</u></p> <p>Pour 21 de 23 expériences ayant évalué la réponse à une supplémentation en acide folique, la réponse des folates sériques était proportionnellement plus élevée que celle des folates érythrocytaires. Cependant, 7 de ces études assuraient un suivi de 2 à 4 semaines, période lors de laquelle une réponse importante des folates érythrocytaires n'est pas attendue. Pour 3 de 4 études s'étendant sur plus de 6 mois, une augmentation proportionnellement supérieure des folates sériques a été observée.</p> <p>Une seule étude a montré une augmentation plus importante des folates érythrocytaires (dose de supplémentation de 2 000 µg/jour).</p> <p><u>Prédire une réponse à la fortification</u></p> <p>4 études ont montré que la réponse des folates sériques est supérieure à celle des folates érythrocytaires suivant l'introduction d'une politique de fortification des aliments en acide folique.</p> <p><u>Chez les individus avec une carence en vitamine B₁₂</u></p>
---	--	---

		<p>Une carence en vitamine B₁₂ peut fausser les résultats du dosage des folates érythrocytaires en absence d'une carence en folates. Une prévalence élevée de patients avec une carence en vitamine B₁₂ avec une faible concentration en folates érythrocytaires mais avec un niveau normal de folates sériques a été observée dans une étude clinique. De plus, une étude a montré qu'une supplémentation en vitamine B₁₂ chez les patients en carence cause une augmentation des folates érythrocytaires sans influencer la concentration sérique.</p> <p><u>Chez les patients sous dialyse</u></p> <p>Un dosage érythrocytaire des folates est préférable lorsque l'échantillon est prélevé tôt après une session de dialyse parce que la concentration de folates sériques est diminuée immédiatement suivant le traitement.</p> <p>Lorsque l'échantillon est prélevé avant la dialyse, le folate sérique pourrait représenter un meilleur marqueur de folates comme indiqué par un coefficient de corrélation supérieur du niveau de folates sériques qu'érythrocytaires avec l'homocystéine.</p> <p><u>Prédire une anomalie du tube neural (ATN)</u></p> <p>Le dosage des folates sériques semble aussi efficace que le dosage érythrocytaire pour prédire une ATN lorsque l'échantillon est prélevé au cours de la grossesse. Une étude a montré qu'à la première consultation anténatale, les femmes avec des grossesses avec ATN montraient une réduction similaire des concentrations de folates sériques (- 32 %) et érythrocytaires (-22 %) lorsque comparées aux contrôles. Une étude a cependant montré des concentrations en folates érythrocytaires inférieures chez les femmes non enceintes avec un historique d'une grossesse avec ATN ou plus.</p> <p>Conclusions</p> <p>Des études ont montré que l'issue clinique de très peu de patients serait influencée par le dosage des folates érythrocytaires en plus du dosage sérique. Les niveaux de folates sériques et érythrocytaires répondent bien à la supplémentation et à la fortification.</p>
<p>Tang <i>et al.</i>, 2015</p> <p>Chine</p>	<p>Intervention</p> <p>Dosage des folates érythrocytaires</p>	<p>Résultats</p> <p><u>Recherche documentaire</u></p>

Méta-analyse	Comparateur Dosage des folates sériques	<ul style="list-style-type: none"> • 32 études (1 890 mères avec un historique de grossesse avec une ATN 3 995 mères contrôles) • Études publiées avant septembre 2014 <p><u>Association entre la concentration maternelle en folates et les ATN (exprimée en ratio des moyennes de la concentration en folates du groupe ATN/groupe contrôle)</u></p> <p><i>Folates érythrocytaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les mères (toute ethnicité confondue) ayant eu une grossesse avec une ATN présentent une concentration plus faible en folates : 0,92 (IC95 % : 0,86 à 0,98, p = 0,01) • Un niveau significativement plus bas de folates est observé chez les femmes caucasiennes et asiatiques. <ul style="list-style-type: none"> ○ caucasiennes : 0,90 (IC95 % : 0,82 à 0,98, p = 0,02) ○ asiatiques : 0,74 (IC95 % : 0,55 à 0,98, p = 0,04) ○ autres : 1,00 (IC95 % : 0,93 à 1,08, p = 0,99) • Une hétérogénéité importante des études de la méta-analyse est observée : <ul style="list-style-type: none"> ○ I² : 74,1 %, p = 10⁻⁴ • Une analyse de sensibilité montre qu'aucune étude seule n'influence de manière significative le résultat des études groupées : 0,903 (IC95 % : 0,841 à 0,969, p = 0,005) à 0,934 (IC95 % : 0,876 à 0,996, p = 0,038) • Le test d' Egger n'a pas révélé de biais de publication (p = 0,22) <p><i>Folates sériques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les mères (toute ethnicité confondue) ayant eu une grossesse avec une ATN présentent une concentration plus faible en folates : 0,93 (IC95 % : 0,88 à 0,97, p = 0,002) • Un niveau significativement plus bas de folates est observé chez les femmes caucasiennes et asiatiques.
--------------	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> ○ caucasiennes : 0,93 (IC95 % : 0,88 à 0,99, p = 0,02) ○ asiatiques : 0,88 (IC95 % : 0,81 à 0,90, p = 8,8 x 10⁻¹⁰) ○ autres : 1,04 (IC95 % : 0,84 à 1,28, p = 0,74) <ul style="list-style-type: none"> • Une hétérogénéité importante des études de la méta-analyse est observée : <ul style="list-style-type: none"> ○ I² : 73,2 %, p = 10⁻⁴ • Une analyse de sensibilité montre qu'aucune étude seule n'influence de manière significative le résultat des études groupées (valeurs non indiquées de manière précise). • Résultat du test d' Egger pour un biais de publication (p = 0,05) <p>Conclusions</p> <p>Cette méta-analyse montre que la concentration en folates (sériques et érythrocytaires) est plus faible chez les femmes avec des grossesses avec une ATN comparativement aux mères avec des grossesses non affectées par une ATN.</p> <p>Ces résultats devraient être validés par des études prospectives avec une sélection stricte de cas et des études de grande envergure sur des populations d'ethnies variées.</p> <p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse. • Des études groupées par ethnicités provenaient de différents pays. • Les données brutes de chacun des cas individuels n'étaient pas disponibles, ne permettant pas d'ajuster pour les facteurs confondants (p. ex. l'âge, l'obésité, la supplémentation en folates).
--	--	---

Abréviations : ACMTS : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; ATN : anomalie du tube neural; ÉTS : Évaluation des technologies de la santé

Annexe E-2 Études primaires ayant évalué le dosage des folates

ÉTUDE / DEVIS	DÉTAILS	RÉSULTATS, CONCLUSIONS ET LIMITES
Études de pertinence clinique du dosage des folates		
MacMillan <i>et al.</i> , 2018 Étude de cohorte canadienne	<p>Horizon de recherche janvier 2010 à décembre 2016</p> <p>Nombre de patients 17 304 patients (21 402 analyses)</p> <p>Objectif Évaluer l'efficacité et les impacts d'une restriction des analyses des folates érythrocytaires dans un grand réseau de santé académique de Toronto.</p>	<p>Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> • 57 de 20 214 (0,28 %) dosages des folates érythrocytaires répondaient aux critères de déficience en folates érythrocytaires avant l'implantation de la mesure de restriction, contre 6 de 1 188 (0,51 %) suivant la nouvelle politique ($p=0,16$). • Les auteurs ont estimé qu'avec la nouvelle mesure de restriction pour le dosage des folates, potentiellement 15 cas de carence en folates par année pourraient être manqués. Basé sur une étude préalable, 25 % de ces cas seraient des erreurs diagnostiques. De plus, l'identification d'une carence en folate n'influence pas nécessairement la prise en charge du patient. • Le nombre d'analyses des folates érythrocytaires a diminué de 94,4 % ($P < 0,001$) au cours de la période d'étude (493 ± 48 analyses/mois avant la restriction à $27,6 \pm 10,3$ ou $21,3 \pm \text{ÉT } 0,99$ analyses par 1 000 patients hospitalisés à $2,0 \pm \text{ÉT } 1,9$ analyses par 1 000 patients hospitalisés). • Une économie estimée à 280 145 \$ a été atteinte sur une période de 43 mois. <p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun impact significatif de la restriction des analyses n'a été observé sur le taux de diagnostic de carence en folates suggérant que cette mesure n'a pas influencé le soin clinique de manière significative. • Le rendement du dosage des folates érythrocytaires n'a pas augmenté en limitant son accès aux hématologues et aux gastro-entérologues. <p>Limite L'étude n'est peut-être pas transposable aux établissements offrant le suivi prénatal.</p>
Jaffe et Schilling, 1991	<p>Horizon de recherche 69 mois</p>	<p>Résultats <u>Paramètres cliniques</u></p>

<p>Étude de cohorte rétrospective</p>	<p>Nombre de patients 110</p> <p>Objectifs Comparer les paramètres de laboratoire et les caractéristiques des patients qui montrent un faible niveau de folates érythrocytaires à ceux ayant un niveau normal. Évaluer la corrélation entre le niveau des folates sériques et le niveau des folates érythrocytaires. Évaluer l'influence du résultat de l'analyse des folates érythrocytaires sur le diagnostic, le traitement et l'issue clinique des patients lorsque les résultats du dosage des folates sériques sont disponibles.</p>	<p>Les individus avec un faible niveau de folates érythrocytaires montraient un volume cellulaire moyen et RDW (<i>Red Cell Distribution Width</i>) significativement plus élevés mais des valeurs de folates sériques et de vitamine B₁₂ sérique significativement plus faibles que les individus avec un niveau normal de folates érythrocytaires.</p> <p>Aucune différence significative n'a été observée pour la fréquence de macrocytes ovales et / ou de neutrophiles hypersegmentés sur les frottis, le degré d'anémie, le niveau de lactate déshydrogénase, la consommation actuelle d'alcool ou la présence de conditions liées à la consommation chronique d'alcool (cirrhose, hépatite alcoolique et/ou varices de l'œsophage).</p> <p><u>Corrélation entre les concentrations de folates sériques et érythrocytaires</u> R = 0,515, p < 0,001</p> <p><u>Influence du résultat du dosage des folates érythrocytaires sur l'issue clinique</u> Des 57 patients montrant un faible niveau de folates érythrocytaires (< 175 ng/ml), 20 d'entre eux ont reçu une supplémentation en acide folique. De ces 20 patients, 11 ont montré une réponse (augmentation du niveau d'hémoglobine d'au moins 1 % et/ou un retour à la normale du volume cellulaire moyen). Treize des 20 patients montraient également un faible niveau de folates sériques et 7 un niveau normal de folates sériques.</p> <p>Des sept patients qui démontraient un faible niveau de folates érythrocytaires malgré un niveau normal de folates sériques, 3 ont montré une réponse hématologique à la supplémentation en acide folique. Aucun des quatre patients n'ayant pas répondu à la supplémentation en acide folique n'était anémique mais deux montraient une macrocytose.</p> <p>Le résultat d'un faible niveau de folates érythrocytaires a influencé la décision de traitement de sept patients mais n'a affecté l'issue clinique que de 3/57 patients (5 %). Ces trois patients avaient un niveau normal de folates sériques, un faible niveau de folates érythrocytaires et ont répondu au traitement d'acide folique.</p> <p>Quatre autres patients diagnostiqués avec une anémie pernicieuse ont reçu un traitement parentéral de vitamine B₁₂. Chacun des quatre patients a démontré une réponse au traitement.</p>
---------------------------------------	--	--

		<p>Conclusions</p> <p>Aucune différence significative de paramètres cliniques n'a été identifiée par le dosage des folates érythrocytaires qui n'aurait pas été identifiée par le dosage sérique.</p> <p>Vraisemblablement, une carence en folates n'aurait pas été identifiée chez trois patients si le dosage sérique avait été effectué sans le dosage érythrocytaire.</p>
Étude de validité analytique du dosage des folates		
<p>Gunter <i>et al.</i>, 1996</p> <p>Étude inter-laboratoire</p> <p>Avril 2011 à février 2012</p>	<p>Objectif</p> <p>Évaluer la variabilité entre les méthodes de dosage des folates.</p>	<p>Méthode</p> <p>Le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a invité les cliniciens et les laboratoires impliqués dans la recherche relative aux folates, et des fabricants de trousse fréquemment utilisées pour le dosage des folates, à participer à une étude comparative inter-laboratoire de 6 échantillons de sérums et 6 échantillons érythrocytaires.</p> <p>Le groupe de participants était formé de 2 fabricants de trousse, 5 laboratoires gouvernementaux, 6 laboratoires académiques et 7 laboratoires de recherche clinique. Onze laboratoires étaient américains et neuf étaient établis à l'extérieur des États-Unis.</p> <p><u>Méthodes utilisées par les laboratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analyse microbiologique (avec <i>Lactobacillus casei</i>) : n = 8 • essai de compétition par liaison : n = 10 <ul style="list-style-type: none"> ○ analyse radio-isotopique : n = 8 ○ analyse avec chimiluminescence : n = 2 • analyse par capture d'ions : n = 1 • chromatographie en phase liquide de haute performance (CLHP) : n = 1 <p>Résultats</p> <p><u>Coefficient de variation inter-laboratoire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dosage sérique (n = 6, sur 3 jours) : 27,6 % • dosage érythrocytaire (n = 6, sur 3 jours) : 35,7 %

		<p><u>Variabilité analytique entre les techniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • variant de 2 à 9 fois <p>Conclusion</p> <p>Il existe un besoin de développer une méthode de référence validée pour le dosage des folates sériques et érythrocytaires.</p>
Études portant sur les grossesses avec une anomalie du tube neural (ATN)		
<p>Kirke <i>et al.</i>, 1993</p> <p>Irlande</p> <p>Étude transversale</p>	<p>Horizon de recherche</p> <p>mars 1986 à mars 1990</p> <p>Nombre de patients</p> <p>56 049 femmes enceintes</p> <p>81 grossesses avec une ATN</p> <p>247 contrôles</p> <p>Objectif</p> <p>Analyser les facteurs de risque pour une grossesse avec une ATN.</p>	<p>Résultats</p> <p><u>Niveaux de folates et de vitamine B₁₂ chez les mères d'une grossesse avec ATN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • concentration médiane en folates sériques (µg/l) <ul style="list-style-type: none"> ○ avec ATN (n = 81) : 3,47 (0,71 – 20,78) ○ contrôles (n = 247) : 4,59 (0,52 – 22,08), p = 0,002 • concentration médiane en folates érythrocytaires (µg/l) <ul style="list-style-type: none"> ○ avec ATN (n = 81) : 269 (38,8 – 715,3) ○ contrôles (n = 247) : 338 (79,7 – 1 302,2), p < 0,001 • concentration médiane en vitamine B₁₂ (ng/l) <ul style="list-style-type: none"> ○ avec ATN (n = 81) : 243 (102 – 759) ○ contrôles (n = 247) : 296 (88 – 757), p = 0,001 ○ ces différences ne s'expliquent pas par les facteurs démographiques, l'âge maternel, la parité, la classe sociale, la supplémentation en vitamines, l'hémodilution ou la durée de conservation des échantillons. <p><u>Risque de grossesse à ATN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le rapport des cotes pour une grossesse avec ATN chez les femmes dans le quartile inférieur (comparativement aux mères contrôles) pour les niveaux de folates sériques et de vitamine B₁₂ est de : 5,4 (IC95 % : 1,2 – 25,2)

		<ul style="list-style-type: none"> Les niveaux de folates et de vitamine B₁₂ sont des facteurs de risque indépendants pour une grossesse à ATN. <p>Conclusion</p> <p>Cette étude suggère que la vitamine B₁₂ et l'acide folique devraient être considérés dans un programme de supplémentation ou de fortification afin de prévenir les grossesses avec anomalies du tube neural.</p>
<p>Yates <i>et al.</i>, 1987</p> <p>Écosse</p> <p>Étude cas-témoins</p>	<p>Horizon de recherche</p> <p>Non indiqué</p> <p>Nombre de patients</p> <p>20 mères avec un historique d'au moins 2 grossesses avec une ATN</p> <p>20 mères contrôles</p> <p>Objectif</p> <p>Évaluer l'apport alimentaire et la concentration en vitamines chez les femmes qui démontrent une prédisposition pour des grossesses avec une ATN.</p>	<p>Résultats</p> <p>L'apport alimentaire estimé en vitamines n'était pas significativement différent entre le groupe d'étude et les contrôles.</p> <p><u>Niveaux de folates</u></p> <ul style="list-style-type: none"> folates érythrocytaires (moyenne ± ÉT) <ul style="list-style-type: none"> groupe étude : 178 ± 63 ng/ml groupe contrôle : 268 ± 106 ng/ml, p = 0,05 folates sériques (moyenne ± ÉT) <ul style="list-style-type: none"> groupe étude : 2,8 ± 0,7 ng/ml groupe contrôle : 3,3 ± 1,4 ng/ml <p>Le niveau de la majorité des autres vitamines et micronutriments analysés (vitamines A, B₁₂, C, E, thiamine, riboflavine, pyridoxine, albumine, transferrine, magnésium, cuivre, zinc et protéines totales) était plus bas chez le groupe étude que le groupe contrôle mais de manière non significative.</p> <p>Conclusion</p> <p>Cette étude démontre une association entre la susceptibilité d'une progéniture avec une ATN et un niveau réduit de folates érythrocytaires ne pouvant pas être attribuée uniquement à un apport alimentaire moins important de folates.</p>

		<p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le faible nombre de participants à l'étude. • Puisque l'apport alimentaire en vitamines a été évalué par un questionnaire, il est sujet à un certain niveau d'imprécision, notamment pour l'évaluation de la taille des portions.
Étude portant sur l'effet de la dialyse sur la concentration en folates		
<p>Heinz <i>et al.</i>, 2008</p> <p>Allemagne</p> <p>Étude de cohorte</p>	<p>Horizon de recherche</p> <p>Non indiqué</p> <p>Nombre de patients</p> <p>30 patients (15 pour chacun des types de membranes de dialyse)</p> <p>Objectifs</p> <p>Analyser les changements des concentrations sanguines en vitamines B et en homocystéine lors de la procédure de dialyse et comparer la différence en perte de vitamines entre les membranes à haut flux et à faible flux.</p>	<p>Résultats</p> <p><u>Niveaux de folates avant et après la dialyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • folates érythrocytaires (médiane IC95 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ pré-dialyse : 1 142 (512 – 2 875) µg/l ○ post-dialyse : 1 064 (519 – 3 176) µg/l, p = 0,17 • folates sériques (médiane IC95 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ pré-dialyse : 14,3 (6,8 – 58,4) µg/l ○ post-dialyse : 9,7 (4,9 – 31,0) µg/l, p < 0,01 <p>Une concentration significativement plus faible de vitamines est observée pour les différentes vitamines mis à part la vitamine B₁₂ et les folates érythrocytaires (indépendamment du type de dialyse).</p> <p>Une forte corrélation inverse est observée entre le poids moléculaire des vitamines et le changement intra-dialytique en pourcentage.</p> <p>Conclusion</p> <p>La concentration de folates sériques (mais non érythrocytaires) est significativement moins élevée immédiatement suivant une session de dialyse, indépendamment du type de membrane de dialyse utilisé.</p>

		<p>Limites</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le faible nombre de patients. • Les groupes de patients ne sont pas représentés de manière équivalente concernant l'âge et la période de dialyse.
<p>De Vecchi <i>et al.</i>, 2000</p> <p>Italie</p> <p>Étude transversale</p>	<p>Horizon de recherche</p> <p>juillet 1998 à janvier 1999</p> <p>Nombre de patients</p> <p>82 patients sous dialyse péritonéale</p> <p>70 patients sous hémodialyse</p> <p>Objectifs</p> <p>Évaluer les niveaux d'homocystéine, de vitamine B₁₂ et de folates chez les patients sous dialyse.</p> <p>Comparer les mesures entre les patients sous dialyse péritonéale et sous hémodialyse.</p> <p>Évaluer les changements de concentrations en</p>	<p>Résultats</p> <p><u>Niveaux d'homocystéine, de folates et de vitamine B₁₂</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les niveaux de folates sériques et de vitamine B₁₂ ne sont pas significativement différents entre les patients sous hémodialyse et ceux sous dialyse péritonéale. • La concentration des folates érythrocytaires est plus élevée chez les patients sous dialyse péritonéale (1 333 ± 519 nmol/l comparativement à 1 049 ± 511 nmol/l, p <0,01). • La concentration en homocystéine était supérieure chez les patients sous hémodialyse (50 ± 30 µmol/l comparativement à 40 ± 31 µmol/l, p = 0,05). • Le niveau de folates sériques était sous l'intervalle de référence (fixé à 7 - 40 nmol/l) chez 18 % des patients sous dialyse péritonéale et chez 21 % des patients sous hémodialyse. • Aucun patient n'a présenté une concentration de folates érythrocytaires sous les valeurs de référence, soit 540 à 1 464 nmol/l. <p><u>Corrélation entre la concentration en homocystéine et la vitamine B₁₂ ou les folates sériques et érythrocytaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Homocystéine et folates sériques : r = -0,54, p < 0,000

	<p>folates et en vitamine B₁₂ après un suivi de 6 mois.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Homocystéine et folates érythrocytaires : $r = -0,38, p < 0,000$ • Homocystéine et vitamine B₁₂ : $r = -0,20, p < 0,02$ <p><u>Niveaux de folates 4 à 8 mois suivant la dialyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les niveaux de folates sériques et érythrocytaires sont demeurés stables (aucune différence significative, n = 29 patients sous dialyse péritonéale). • Une analyse de régression multivariée montre que la concentration en folates sériques est le principal déterminant du niveau d'homocystéine chez les patients sous dialyse. <p>Conclusion</p> <p>La corrélation d'un niveau normal de folates chez la majorité des patients avec une concentration élevée en homocystéine (chez 95 % des patients) suggère que des concentrations de folates à l'intérieur de l'intervalle de référence demeurent inadéquates chez les patients sous dialyse.</p> <p>Limite</p> <p>Le faible nombre de patients inclus dans l'étude.</p>
--	--	--

Abréviation : ATN : anomalie du tube neural; ÉT : écart type.

ANNEXE F

POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT LE DOSAGE DES FOLATES

ORGANISATION [RÉFÉRENCE]	PAYS	NIVEAU DE PREUVE	ORIENTATIONS ET POSITIONS
American Society for Clinical Pathology Choosing Wisely [ASCP, 2019]	États-Unis	s. o.	Ne pas prescrire de dosage des folates érythrocytaires. Chez les adultes, considérer une supplémentation en acide folique plutôt qu'analyser le niveau des folates sériques chez les patients avec une anémie macrocytaire.
British Society for Haematology [Devalia <i>et al.</i> , 2014]	Grande-Bretagne	Grade 1A Grade 2B	Le dosage des folates érythrocytaires de routine n'est pas nécessaire puisque l'analyse des folates sériques seule suffit dans la majorité des cas. Lorsqu'une carence en folates est fortement soupçonnée, malgré un niveau de folates sériques normal, le dosage des folates érythrocytaires peut être réalisé lorsqu'une carence en vitamine B ₁₂ a été écartée.
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux [INESSS, 2014]	Canada (Québec)	s. o.	L'INESSS recommande le dosage des folates pour l'évaluation d'une anémie macrocytaire, d'une macrocytose isolée, d'une pancytopenie ou lorsque l'information clinique suggère une carence en folates, dans les cas de syndrome de malabsorption (p. ex. maladie cœliaque, maladie de Crohn), malnutrition grave, alcoolisme, et chez les patients sous traitement avec certains agents médicamenteux (p. ex. triméthoprime ou salazopyrine) [INESSS, 2014]. Le dosage des folates n'est pas indiqué chez les individus asymptomatiques, présentant une formule sanguine complète normale ou qui reçoivent des suppléments d'acide folique. L'INESSS ne s'est toutefois pas prononcé sur la méthode de dosage (sérique ou érythrocytaire) à privilégier.
Health Quality Ontario [OHTAC, 2013]	Canada	Consensus d'experts	L'OHTAC recommande que le dosage des folates érythrocytaires soit restreint aux individus qui présentent des niveaux faibles d'hémoglobine et un volume globulaire moyen élevé, ou chez les individus soupçonnés d'un trouble gastro-intestinal causant une malabsorption ou souffrant d'une malnutrition de toute cause (consensus d'experts).

Populations particulières			
Dosage des folates dans la prise en charge de l' <u>anémie</u>			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Greenberg <i>et al.</i> , 2013]	États-Unis	s. o.	Lors de l'évaluation initiale pour un syndrome myélodysplasique, des évaluations standards afin d'identifier d'autres causes d'anémie telles qu'une carence nutritionnelle devraient être effectuées. Au besoin, une analyse des folates érythrocytaires devrait être effectuée et une carence corrigée.
Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [KDIGO, 2012]	International	Non gradée	Le dosage des folates sériques figure parmi les analyses recommandées du KDIGO lors de l'évaluation initiale de l'anémie chez les patients avec une insuffisance rénale chronique (de tout âge ou stade d'insuffisance) accompagnée d'anémie. <u>Précision :</u> Selon le groupe de travail, chez la plupart des patients, une carence en folates est mieux identifiée par un dosage des folates sériques. Le dosage des folates érythrocytaires peut être effectué lorsque les résultats du dosage sérique sont ambigus ou lorsqu'on soupçonne que l'apport nutritionnel récent pourrait dissimuler une carence en folates lorsque l'analyse sérique est utilisée seule.
Société canadienne de néphrologie [Moist <i>et al.</i> , 2013]	Canada	s. o.	La Société entérine la recommandation du KDIGO voulant qu'un dosage sérique des folates et de vitamine B ₁₂ soit effectué lors de l'évaluation et du diagnostic d'anémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.
Dosage des folates dans la prise en charge de patients avec des <u>troubles neurologiques</u>			
European Federation of the Neurological Societies (EFNS) [Sorbi <i>et al.</i> , 2012]	Européen	Bonnes pratiques	Afin d'évaluer les comorbidités, les analyses suivantes devraient être effectuées au moment de l'évaluation initiale de la démence et lors du suivi de la maladie: le niveau sanguin de folates, de vitamine B ₁₂ , TSH (<i>thyroid stimulating hormone</i>), calcium, glucose, formule sanguine complète, analyses des fonctions rénales et hépatiques.

European Federation of the Neurological Societies (EFNS) [Hort <i>et al.</i> , 2010]	Européen	Bonnes pratiques	Afin d'exclure les comorbidités de la maladie d'Alzheimer, les analyses suivantes devraient être effectuées au moment de l'évaluation pour un diagnostic de la maladie d'Alzheimer : le niveau sanguin de folates, de vitamine B ₁₂ , TSH (<i>thyroid stimulating hormone</i>), calcium, glucose, formule sanguine complète, analyses des fonctions rénales et hépatiques.
Ministère de la Santé, des Services sociaux et de l'Égalité d'Espagne [CPG Development Group, 2010]	Espagne	Grade D	La détermination du niveau de folates, et de vitamine B ₁₂ , peut être incluse dans l'évaluation de tout patient soupçonné de démence (plus particulièrement chez les adultes plus âgés), surtout chez les patients avec un apport limité en céréales.
National Institute for Health and Clinical Excellence [NCCMH, 2007]	Grande-Bretagne	s. o.	Les analyses de bases qui devraient être effectuées lors d'un dépistage de démence sont les analyses hématologiques de routine, des analyses biochimiques (électrolytes, calcium, glucose, et fonctions rénales et hépatiques), analyses de la fonction thyroïdienne et un dosage sérique de la vitamine B ₁₂ et de folates.
Dosage des folates dans la prise en charge de patients souffrant d'obésité ayant recours à une chirurgie bariatrique			
American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) [Parrott <i>et al.</i> , 2017]	États-Unis	s. o. Grade B, MNE 2	<u>Dépistage préopératoire à la chirurgie pour la perte de poids</u> Dosage des folates érythrocytaires (accompagné d'une évaluation des niveaux de thiamine, vitamine B ₁₂ , fer, vitamine D, calcium, vitamines liposolubles [A, E, K], zinc et cuivre). <u>Dépistage postopératoire à la chirurgie pour la perte de poids</u> Un dosage des folates est recommandé de routine chez tous les patients suivant une intervention chirurgicale pour la perte de poids. Une attention particulière devrait être portée aux femmes en âge de procréer.
British Obesity and Metabolic Surgery Society (BOMSS) [O'Kane <i>et al.</i> , 2014]	Grande-Bretagne	s. o.	<u>Dépistage préopératoire à la chirurgie pour la perte de poids</u> La société recommande un dosage des folates parmi les analyses sanguines à effectuer chez les patients ayant recours à toute chirurgie bariatrique. <u>Dépistage postopératoire à la chirurgie pour la perte de poids</u>

		<p>s. o.</p> <p>s. o.</p> <p>s. o.</p>	<p>Un dosage des folates est recommandé à 3, 6 et 12 mois suivant une gastrectomie pariétale, une dérivation gastrique ou un « switch » duodénal. Le dosage est recommandé annuellement suivant la première année.</p> <p>Dans les cas de carence malgré une supplémentation en acide folique chez les patients ayant subi une dérivation gastrique, une gastrectomie pariétale ou un « switch » duodénal, prescrire une supplémentation additionnelle en acide folique et procéder à un dosage des folates 4 mois plus tard.</p> <p>Les patientes qui deviennent enceintes suivant une chirurgie bariatrique devraient être soumises à un dépistage nutritionnel, qui inclut un dosage des folates, à chaque trimestre.</p>
<p>American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society et American Society for Metabolic and Bariatric Surgery [Mechanick <i>et al.</i>, 2013]</p>	<p>États-Unis</p>	<p>Non gradée</p> <p>Grade D</p> <p>Grade C; MNE 3</p>	<p><u>Dépistage préopératoire à la chirurgie pour la perte de poids</u></p> <p>Les analyses nutritionnelles suivantes sont recommandées préalablement à la chirurgie : niveaux de fer, vitamine B₁₂ et folates (folates érythrocytaires, homocystéine et acide méthylmalonique optionnelles), et vitamine D (vitamines A et E optionnelles).</p> <p>Considérer des analyses plus exhaustives chez les patients soumis à des opérations malabsorptives en considérant les symptômes et risques.</p> <p><u>Analyses postopératoires en circonstances particulières</u></p> <p>Les patientes qui deviennent enceintes suivant une chirurgie bariatrique devraient être soumises à une surveillance nutritionnelle et à un dépistage de carence incluant le fer, les folates, la vitamine B₁₂, le calcium et les vitamines liposolubles à chacun des trimestres.</p> <p>Les anémies nutritionnelles résultant de la malabsorption secondaire à la chirurgie bariatrique peuvent également impliquer des carences en vitamine B₁₂, en folates, en protéines, en cuivre, en sélénium et en zinc et devraient être évaluées lorsque les résultats d'un dépistage de routine pour une anémie ferriprive sont négatifs.</p>
<p>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [Choban <i>et al.</i>, 2013]</p>	<p>États-Unis</p>	<p>Faible</p> <p>FR : faible</p>	<p>Les patients ayant subi une gastrectomie pariétale (« sleeve gastrectomy »), un pontage gastrique (« gastric bypass »), ou une dérivation bilio-pancréatique avec ou sans « switch » duodénal sont exposés à un risque accru de carences nutritionnelles. Chez les patients hospitalisés gravement malades avec un historique de ces interventions, il est suggéré de procéder à des analyses pour identifier des carences en fer, cuivre, zinc, sélénium, thiamine, folates, vitamine B₁₂ et vitamine D accompagnées de réplétion des carences.</p>

<p>International Federation for the Surgery of Obesity (IFSO-EC) (European Chapter) et European Association for the Study of Obesity (EASO) [Fried <i>et al.</i>, 2013]</p>			<p><u>Exigences minimales de suivi suite à une chirurgie bariatrique</u></p> <p>Des analyses annuelles pour évaluer le statut nutritionnel et métabolique devraient inclure un dosage des folates (accompagné d'une analyse du glucose [avec une analyse de HbA1c chez les diabétiques], des analyses de fonctions rénales et hépatiques, vitamines B₁, B₁₂, 25(OH) vitamine D₃, ferritine, parathormone, albumine, calcium, compte sanguin hémoglobine et électrolytes).</p>
<p>Alberta Health Services [AHS, 2012]</p>	Canada	s. o.	<p>Une supplémentation en vitamines et minéraux est recommandée pour toutes les chirurgies bariatriques restrictives (anneau gastrique, gastrectomie pariétale, gastroplastie verticale calibrée) et à vie pour les procédures combinées (dérivation gastrique) ou malabsorptives (dérivation biliopancréatique). Des analyses sanguines sont recommandées pour identifier et suivre les carences en vitamines, dont le folate, et les minéraux. Selon les résultats de ces analyses, il pourrait être nécessaire de corriger les déficits par une supplémentation orale d'abord ou même par une administration parentérale de vitamines et micronutriments.</p>
<p>Endocrine Society [Heber <i>et al.</i>, 2010]</p>	États-Unis	s. o.	<p>Un dosage des folates est recommandé de manière préopératoire et postopératoire à 6, 12, 18, 24 mois et ensuite annuellement. Le dosage postopératoire est recommandé pour une gastrectomie pariétale, une dérivation biliopancréatique ou une dérivation biliopancréatique avec « switch » duodénale.</p>

Dosage des folates dans la prise en charge des <u>femmes à risque d'une grossesse avec une anomalie du tube neural (ATN)</u>			
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada [Wilson <i>et al.</i> , 2015]	Canada	s. o.	<p>Chez les femmes à risque modéré pour une grossesse avec une ATN pour un diabète maternel (type I ou II) avec un risque tératogénique fœtal secondaire, le dosage des folates érythrocytaires pourrait faire partie de l'évaluation de pré-conception afin d'établir une stratégie de dosage en multivitamines et en acide folique (1,0 mg d'acide folique avec une concentration en folates érythrocytaires < 906 et 0,4 à 0,6 mg avec une concentration > 906, additionné d'une multivitamine).</p> <p>Chez les femmes, ayant un facteur de risque pour une ATN ou qui ont eu une grossesse préalable affectée par une anomalie congénitale sensible au folate, qui comptent devenir enceintes mais qui ne le deviennent pas dans les 6 ou 8 mois, baisser la dose en acide folique à 0,4 mg/jour (comparativement à la dose de 1mg/jour recommandée pour les 3 mois précédant la grossesse) pour une période de 6 mois. Considérer une consultation en services de fertilité et une analyse des folates érythrocytaires (pour assurer une concentration > 900 nmol/L) suivant les 6 mois s'il n'y a pas de grossesse.</p>

Abréviations : ATFN : anomalie de fermeture du tube neural; ASMBS : American Society for Metabolic and Bariatric Surgery; BOMSS : British Obesity and Metabolic Surgery Society; EASO : European Association for the Study of Obesity; EFNS : European Federation of the Neurological Societies; FR : force de recommandation; HbA1c : hémoglobine glyquée; IFSO-EC : International Federation for the Surgery of Obesity European Chapter; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; MNE : meilleur niveau d'évidences; NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence; s.o. : sans objet.

RÉFÉRENCES

- Aarts EO, Janssen IM, Berends FJ. The gastric sleeve: Losing weight as fast as micronutrients? *Obes Surg* 2011;21(2):207-11.
- Alberta Health Services (AHS). Nutrition guideline: Bariatric surgery for adults. Edmonton, AB : AHS; 2012. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/nutrition/if-nfs-ng-bariatric-surgery-for-adults.pdf>.
- Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S20-37.
- American Society for Clinical Pathology (ASCP). Thirty things physicians and patients should question. Choosing Wisely. Chicago, IL : ASCP; 2019. Disponible à : <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/ASCP-Choosing-Wisely-List.pdf>.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006;4(3):236-41.
- Australian Government Department of Health. Folate testing. MBS Reviews. Canberra, Australie : 2014. Disponible à : [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F05A8741F610E DB7CA257EB30026794E/\\$File/Folate%20testing%20Review%20Report.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F05A8741F610E DB7CA257EB30026794E/$File/Folate%20testing%20Review%20Report.pdf).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Folate testing: A review of the diagnostic accuracy, clinical utility, cost-effectiveness and guidelines. Rapid Response Report. Ottawa, ON : CADTH; 2015. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/folete-testing-a-review-of-the-diagnostic-accuracy-clinical-utility-cost-effectiveness-and-guidelines.pdf>.
- Cheng CH, Tsai TP, Chen WS, Huang YC. Serum folate is a reliable indicator of hyperhomocysteinemia and borderline hyperhomocysteinemia in young adults. *Nutr Res* 2009;29(10):743-9.
- Choban P, Dickerson R, Malone A, Worthington P, Compher C. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(6):714-44.
- De Vecchi AF, Bamonti-Catena F, Finazzi S, Campolo J, Taioli E, Novembrino C, et al. Homocysteine, vitamin B12, and serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2000;20(2):169-73.
- De Wals P et Tairou F. Impact de la politique d'enrichissement des farines par l'acide folique sur la fréquence des malformations congénitales au Québec. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2007. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/600-ImpactPoliEnrFarinesAciFolMalCongQue.pdf>.
- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166(4):496-513.

- Development Group of the Clinical Practice Guideline (CPG Development Group). Clinical Practice Guideline on the comprehensive care of people with Alzheimer's disease and other dementias. Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health, Social Policies and Equality. Barcelone, Espagne : Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut of Catalonia (AIAQS); 2010. Disponible à : https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1272/gpc_atencion_integral_alzheimer_demencias_2010_ang.pdf.
- Drogan D, Klipstein-Grobusch K, Wans S, Luley C, Boeing H, Dierkes J. Plasma folate as marker of folate status in epidemiological studies: The European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Br J Nutr* 2004;92(3):489-96.
- Farrell CJ, Kirsch SH, Herrmann M. Red cell or serum folate: What to do in clinical practice? *Clin Chem Lab Med* 2013;51(3):555-69.
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013;6(5):449-68.
- Gilfix BM. Utility of measuring serum or red blood cell folate in the era of folate fortification of flour. *Clin Biochem* 2014;47(7-8):533-8.
- Golbahar J, Rezaian G, Fathi Z, Aminzadeh MA. Association of low red blood cell folate concentrations with coronary artery disease in Iranians: A matched case-control study. *J Vasc Res* 2005;42(4):325-30.
- Gouvernement du Canada. Résumé de l'étude d'impact de la réglementation. DORS/98-550. *Gazette du Canada, Partie II* 1998;132(24):3029-33. Disponible à : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/1998/-11-25/pdf/g2-13224.pdf>.
- Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, Borate U, De Castro CM, et al. Myelodysplastic syndromes: Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(7):838-74.
- Gudgeon P et Cavalcanti R. Folate testing in hospital inpatients *Am J Med* 2015;128(1):56-9.
- Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, Twite DB, Adams MJ, Sampson EJ. Results of an international round robin for serum and whole-blood folate. *Clin Chem* 1996;42(10):1689-94.
- Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, Paajanen L, Laurila K, Maki M, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(5):566-70.
- Halsted CH. Folate deficiency in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1980;33(12):2736-40.
- Hankey GJ, Eikelboom JW, Loh K, Tang M, Pizzi J, Thom J, Yi Q. Sustained homocysteine-lowering effect over time of folic acid-based multivitamin therapy in stroke patients despite increasing folate status in the population. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(2):110-6.
- Hao L, Yang QH, Li Z, Bailey LB, Zhu JH, Hu DJ, et al. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):448-57.

- Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4823-43.
- Heinz J, Domrose U, Westphal S, Luley C, Neumann KH, Dierkes J. Washout of water-soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: Effect of high-flux and low-flux dialyser membranes. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(5):384-9.
- Higgins JR, Quinlivan EP, McPartlin J, Scott JM, Weir DG, Darling MR. The relationship between increased folate catabolism and the increased requirement for folate in pregnancy. *BJOG* 2000;107(9):1149-54.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1236-48.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Rapport rédigé par Faiza Boughrassa et Alicia Framarin avec la collaboration du Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin_2014/INESSS_Rapport-Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf.
- Jaffe JP et Schilling RF. Erythrocyte folate levels: A clinical study. *Am J Hematol* 1991;36(2):116-21.
- Keane EM, O'Broin S, Kelleher B, Coakley D, Walsh JB. Use of folic acid-fortified milk in the elderly population. *Gerontology* 1998;44(6):336-9.
- Kemppainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet—Association with the grade of mucosal villous atrophy. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3):482-7.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. KDIGO; 2012. Disponible à : <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>.
- Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993;86(11):703-8.
- Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000;46(8 Pt 2):1277-83.
- MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: Results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1079-87.
- MacMillan TE, Gudgeon P, Yip PM, Cavalcanti RB. Reduction in unnecessary red blood cell folate testing by restricting computerized physician order entry in the electronic health record. *Am J Med* 2018;131(8):939-44.

- Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(Suppl 1):S1-27.
- Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA, McFarlane P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62(5):860-73.
- National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH). Dementia: A NICE–SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. [Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)]. Leicester, Royaume-Uni : British Psychological Society; 2007. Disponible à : <https://www.scie.org.uk/publications/misc/dementia/dementia-fullguideline.pdf>.
- O'Kane M, Pinkney J, Aasheim ET, Barth JH, Batterham RL, Welbourn R. BOMSS Guidelines on peri-operative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery. Londres, Angleterre : British Obesity and Metabolic Surgery Society (BOMSS); 2014. Disponible à : <https://www.bomss.org.uk/wp-content/uploads/2014/09/BOMSS-guidelines-Final-version1Oct14.pdf>.
- Oh R et Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979-86.
- Ontario Health Insurance Plan (OHIP). Laboratory test utilization management changes to the schedule of benefits – Laboratory services. InfoBulletin 4584. Toronto, ON : OHIP; 2013. Disponible à : <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/ohip/bulletins/4000/bul4584.pdf>.
- Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Appropriateness phase 1 OHTAC recommendations: Annual health exams, aspartate aminotransferase testing, chloride testing, creatine kinase testing, ferritin testing, folate testing, and vitamin B12 testing. Toronto, ON : Health Quality Ontario (HQO); 2013. Disponible à : <https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-appropriateness-phase-1-130722-en.pdf>.
- Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13(5):727-41.
- Pietrzik K, Lamers Y, Bramswig S, Prinz-Langenohl R. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1414-9.
- Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN, Green R, Miller JW. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1346-52.
- Rothman D. Folic acid in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108(1):149-75.

- Schorah CJ, Devitt H, Lucock M, Dowell AC. The responsiveness of plasma homocysteine to small increases in dietary folic acid: A primary care study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(6):407-11.
- Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):702S-6S.
- Shelnutt KP, Kauwell GP, Chapman CM, Gregory JF 3rd, Maneval DR, Browdy AA, et al. Folate status response to controlled folate intake is affected by the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism in young women. *J Nutr* 2003;133(12):4107-11.
- Shojania AM et von Kuster K. Ordering folate assays is no longer justified for investigation of anemias, in folic acid fortified countries. *BMC Res Notes* 2010;3:22.
- Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012;19(9):1159-79.
- Tang KF, Li YL, Wang HY. Quantitative assessment of maternal biomarkers related to one-carbon metabolism and neural tube defects. *Sci Rep* 2015;5:8510.
- Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56(9):1188-94.
- Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(6):534-52.
- Yakut M, Ustun Y, Kabacam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010;21(4):320-3.
- Yates JR, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M, Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987;31(5):279-87.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

