

## Folates et cancer : une relation complexe

La relation entre folates et cancer est complexe. Un apport en folates supérieur à l'apport conseillé a un effet protecteur s'il est instauré avant le développement des lésions précancéreuses et pourrait avoir l'effet inverse lorsque des lésions précancéreuses sont déjà présentes. Ces données posent la question des risques associés à l'enrichissement systématique de l'alimentation telle qu'elle est pratiquée dans de nombreux pays afin de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural.

**Mots-clés :**  
Folates, Vitamine B9,  
Acide folique,  
Enrichissement,  
Cancer,

*Jean-Claude Guiland, praticien hospitalier, Plateau technique de biologie-biochimie spécialisée, CHU de Dijon.*

Les enquêtes épidémiologiques et les études expérimentales montrent que les folates jouent un rôle protecteur contre les cancers, en particulier le cancer colorectal (1). Cependant, des essais randomisés récents rapportent qu'une "supplémentation" par l'acide folique peut favoriser la cancérogenèse lorsque des lésions précancéreuses sont déjà présentes. Si, dans la plupart des situations, une disponibilité adéquate des folates a un effet protecteur vis-à-vis du cancer en augmentant la stabilité du génome (2), celle-ci pourrait faciliter la prolifération des cellules qui se divisent rapidement, telles que les cellules dysplasiques ou cancéreuses, du fait du rôle central joué par les folates dans la synthèse des nucléotides. De ce fait, la consommation de quantités importantes de cette vitamine par des individus porteurs d'un néoplasme (ou peut-être même d'un clone de cellules dysplasiques) pourrait favoriser la prolifération des cellules néoplasiques. La dualité des effets des folates vis-à-vis du cancer pose la question des risques associés à l'enrichissement de notre alimentation par l'acide folique, pratique qui connaît un vif succès dans plusieurs pays, mais dont les conséquences à long terme sont débattues.

### Structure et fonctions biochimiques des folates

Le terme vitamine B9, ou folates, désigne un groupe de substances associant un noyau ptéridine et des unités glutamates reliés par un acide para-aminobenzoïque (Fig.1). Ces composés très sensibles à l'oxydation sont principalement apportés par les légumes verts et les fruits, mais tous les fromages (surtout affinés, de type bleu ou camembert) en sont une bonne source, ainsi que les œufs, le foie et le pâté de foie. Les apports nutritionnels conseillés ont été fixés en France à 300 µg/j chez les adolescents des deux sexes, âgés de 13 à 15 ans, les adolescentes âgées de 16 à 19 ans et les femmes adultes, et à 330 µg/j chez les adolescents âgés de 16 à 19 ans et les hommes adultes.

Pour être actif, l'acide folique, la forme synthétique utilisée pour enrichir les aliments ou dans la formulation de préparations pharmaceutiques ou de compléments

alimentaires doit être transformé en dihydrofolate (DHF) puis en tétrahydrofolate (THF) sous l'action de la dihydrofolate réductase (l'enzyme cible de certains antifolates). Les dérivés du THF (Fig. 1) servent d'accepteurs et de donneurs d'unités monocarbonées (1 C) dans un grand nombre de réactions du métabolisme des acides aminés et des nucléotides. Le 5-méthyl-tétrahydrofolate cède son radical méthyle à l'homocystéine en la transformant en méthionine. Le 5,10-méthylène tétrahydrofolate est nécessaire à la synthèse de la thymidine, clé de la division cellulaire. Le 10-formyl-THF est nécessaire à la synthèse des purines (adénine, guanine), des composés spécifiques de l'ADN et de l'ARN. La production de la thymidine, de l'adénine et la guanine étant essentielle à la synthèse et à la réparation de l'ADN, une carence en folates induit et accélère la cancérogenèse en perturbant ces processus (Fig. 2). De plus, l'incorporation d'uraciles à la place de la thymidine induit des lésions dans l'ADN, en particulier des cassures de brins, à l'origine de la transformation cellulaire





essais, en accord avec les résultats d'une étude cas-témoins suédoise (18). Cette étude montre en effet que la relation entre le risque de cancer colorectal et la folatémie suit une courbe en U et que l'augmentation du risque devient linéaire quand les auteurs limitent l'évaluation aux sujets suivis plus de 4,2 ans.

L'augmentation du risque associée à une consommation élevée de folates concerne le cancer colorectal, mais aussi le cancer du sein (19) et celui de la prostate (16, 20). Une étude prospective récente conduite aux États-Unis et ayant inclus 100 000 adultes (21) a apporté des informations intéressantes quant à la réalité d'une augmentation de ce risque dans les pays où l'enrichissement des farines par l'acide folique est pratiqué et où une fraction importante de la population consomme des suppléments contenant de l'acide folique. Cette étude montre, en accord avec les résultats des études épidémiologiques, que l'augmentation de la consommation de folates a un effet protecteur contre le développement du cancer colorectal. Les investigateurs rapportent aussi que les sujets ayant les apports de folates dans le quintile supérieur ne présentent pas un risque plus élevé que les autres. Cependant, cette étude présente des limites. En particulier, l'apport médian des sujets du quintile le plus élevé est égal à 600 µg/jour et seulement 2 % des participants à cette étude ont un

apport > 1 000 µg/jour. Il est probable que l'effet promoteur de l'acide folique s'observe pour des doses supérieures à ce niveau bien qu'actuellement aucune étude n'ait précisé ce point.

## Conclusion

Les folates semblent jouer un rôle double dans le développement des cancers : si les apports modérés protègent contre les cancers, une "supplémentation" à doses élevées ou entreprise alors que des lésions précancéreuses sont déjà développées, pourrait augmenter le risque de cancer. Cependant, des études sont encore nécessaires pour confirmer cette hypothèse et préciser à partir de quelle dose journalière et sous quelle forme (acide folique ou folates alimentaires), le risque de cancer est augmenté. Ces observations ont conduit plusieurs pays européens, dont la France, à retarder la mise en place de l'enrichissement des farines par l'acide folique afin de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural. ■

Lien d'intérêt : Pas de lien d'intérêt sur le sujet.

## Bibliographie

1. Chen J, Xu X, Liu A et al. Folate and cancer: epidemiological perspective. In: Bailey L, editor. Folate in health and disease. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, FL : Taylor & Francis LLC, 2010 : 205-34.
2. Cioppio E, Mason JB. Folate and cancer: mechanisms. In: Bailey L, editor. Folate in health and disease. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis LLC, 2010 : 235-62.
3. Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. J Nutr 2003 ; 133 : 3731-9.
4. Kim YI, Salomon RN, Graeme-Cook F et al. Dietary folate protects against the development of macroscopic colonic neoplasia in a dose responsive manner in rats. Gut 1996 ; 39 : 732-40.
5. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: A systematic review. Cancer Epidemiol 2011 ; 35 : 2-10.
6. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. Int J Cancer 2005 ; 113 : 825-8.
7. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. Nutr Cancer 2006 ; 56 : 11-21.
8. Kim J, Kim DH, Lee KDH et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. Eur J Clin Nutr 2009 ; 63 : 1057-64.
9. Murtaugh MA, Curtin K, Sweeney C et al. Dietary intake of folate and cofactors in folate metabolism, MTHFR polymorphisms, and reduced rectal cancer. Cancer Causes Control 2007 ; 18 : 153-63.
10. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Heart outcomes prevention evaluation (HOPE 2) investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1567-77.
11. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1578-88.
12. Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM et al. Mortality and cardiovascular

- events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. JAMA 2008 ; 300 : 795-804.
13. Paspatis GA, Karamanolis DG. Folate supplementation and adenomas colonic polyps. Dis Colon Rectum 1994 ; 37 : 1340-1.
14. Wu K, Platz EA, Willett WC et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. Am J Clin Nutr 2009 ; 90 : 1623-31.
15. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol, homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors; a randomized trial. JAMA 2010 ; 303 : 2486-94.
16. Cole BF, Baron JA, Sandler RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenoma: a randomized clinical trial. JAMA 2007 ; 297 : 2351-9.
17. Logan RFA, Grainge MJ, Shepherd VC et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. Gastroenterology 2008 ; 134 : 29-38.
18. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. Gut 2006 ; 55 : 1567-77.
19. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzman MF et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. Am J Clin Nutr 2006 ; 83 : 895-904.
20. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. JNCI 2009 ; 101 : 432-5.
21. Stevens V, McCullough ML, Sun J et al. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. Gastroenterology 2011 ; 141 : 98-105.