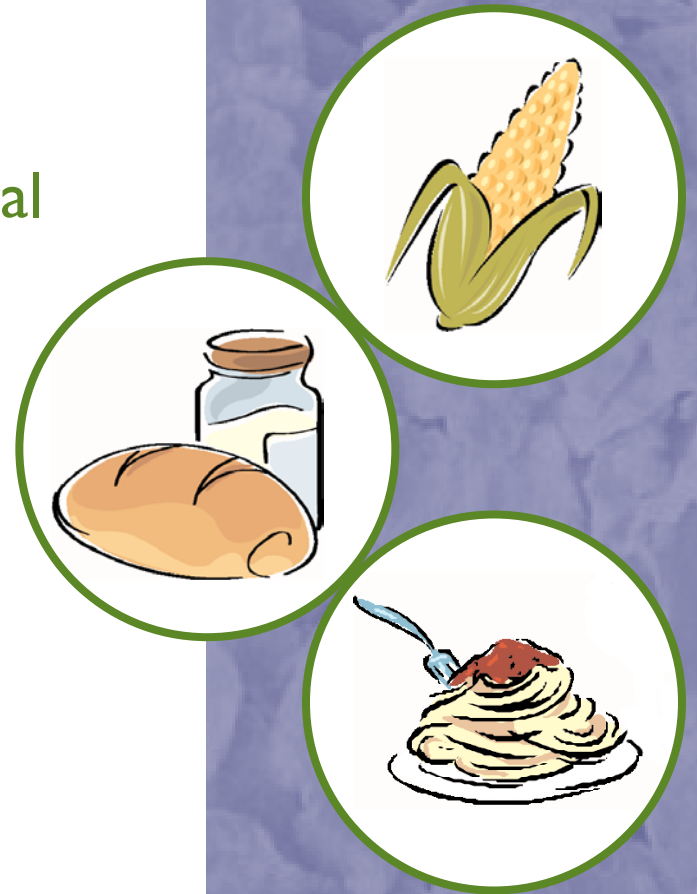




Évaluation de la
**fortification en acide
folique des produits
alimentaires**
pour la prévention primaire
des anomalies du tube neural



Sommaire

1997–2003

Équipe de projet

Chercheurs principaux

Shiliang Liu, M.B., Ph.D.

Section de la santé maternelle et infantile
Division de surveillance de la santé et de
l'épidémiologie
Centre de développement de la santé humaine
Agence de santé publique du Canada
Ottawa (Ontario)

Linda Longerich, M.Sc.

Unité de recherche sur la santé
Division de la santé communautaire
Faculté de médecine
Université Memorial
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Kathleen Steel O'Connor, Ph.D.

Public Health Research, Education and
Development Program
Kingston, Frontenac and Lennox & Addington
Health Unit
Kingston (Ontario)

Victor Prabhakaran, M.D., FRCPC (en 2000)

Biochimie et Immunologie
Sciences de la santé de London
Université de Western Ontario
London (Ontario)

Edward Randell, Ph.D., FCACB

Division of Biochemistry
Health Care Corporation of St. John's
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Linda Turner, Ph.D. (en 2000)

Bureau de la santé génésique et de la santé
de l'enfant
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada, Ottawa (Ontario)

Roy West, Ph.D.

Division de la santé communautaire
Faculté de médecine
Université Memorial
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Co-chercheurs

Marian Crowley,

Maîtrise en soins infirmiers, CCGC
Provincial Medical Genetics Programs
Health Care Corporation of St. John's
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Angeline Ka-YuK Lam, M.Sc.

Département des sciences de la terre
Université de Waterloo
Waterloo (Ontario)

Catherine McCourt, M.D., M.G.S.S., FRCPC

Division de surveillance de la santé et de
l'épidémiologie
Centre de développement de la santé humaine
Agence de santé publique du Canada
Ottawa (Ontario)

Helen Scott, M.Sc.

Public Health Research, Education and
Development Program
Kingston, Frontenac and Lennox & Addington
Health Unit
Kingston (Ontario)

Coordonnatrice du projet (à Terre-Neuve)

Vicki Gill

Unité de recherche sur la santé
Division de la santé communautaire
Faculté de médecine
Université Memorial
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Remerciements

NOUS AIMERIONS SOULIGNER L'APPUI DE PLUSIEURS PERSONNES ET LES REMERCIER DE LEUR PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE.

Intervieweurs (à Terre-Neuve) : Verna Clouston, Carol Dwyer, Pearl Grant, Julia Hobioka, Mary Hynes, Eva Jones, Judy Maddigan, Earle Pike, Wendy Skinner, Vera Staubitzer, Bernice Stokes, Glenda Sweetland, Bonnie Tobin et Rhonda Warren; (à Kingston) Wendy Durant, Amanda Tumber et Elsbeth Christie

Soutien clinique et en laboratoire (à Terre-Neuve) : Elizabeth Drew, Karen Gerow, Kevin Kelly, Yvonne Lethbridge, Marsh's Taxi, Millie Trask, Marilyn Puddicome et Lynn Wade; (à Kingston) Mary Waugh, Pam Costello, Lana Tingle, Marilyn Hamilton, Sandra Booth et Lisa Paddle

Entrée de données et analyse (à Terre-Neuve) : Sara-Lynn Heath, Michelle Kennedy, Karen Kennedy et Ann Ryan; (à Kingston) Hussein Hollands, Jennifer Chadwick et Tara McMunn

Consultation et conseils : Walid Aldoori, Sharon Buehler et Eleanor Swanson

Soutien logistique à L'Agence de santé publique du Canada : Ernesto Delgado, Jasminka Draca, Gina Marin, Barbara Xiao

Nous aimerions tout particulièrement remercier les gens de Clarendville, de Port Blandford, de Random Island et de St. John's (Terre-Neuve) ainsi que ceux de la ville de Kingston et des comtés de Frontenac et de Lennox & Addington (en Ontario) de leur généreuse participation à ce projet.

En dernier lieu, nous aimerions exprimer toute notre gratitude envers les nombreux experts qui ont révisé la version préliminaire de ce document et nous ont fourni leurs suggestions et commentaires. Il s'agit de Jamie Blackshaw (Food Standards Agency du R.-U.), Gideon Koren (Université de Toronto), Nora Lee (Santé Canada), Louis Levy (Food Standards Agency du R.-U.) et Howard Morrison (Agence de santé publique du Canada).

Cette étude a reçu la pleine approbation du Comité de déontologie sur la recherche de l'Université Memorial de Terre-Neuve et de l'Université Queens. Tous les sujets ont fourni un consentement écrit en toute connaissance de cause avant leur participation à cette étude.

Historique

LES ANOMALIES DU TUBE NEURAL (ATN) SONT DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES RÉSULTANT D'UN problème de fermeture du tube neural à un stade précoce du développement de l'embryon humain. Le taux national d'ATN en 1997 était de 0,75 pour 1 000 naissances (naissances vivantes et mortinaissances), en baisse par rapport au taux de 1989 qui était de 1,16 pour 1 000 naissances (Santé Canada, 2000). Les taux ont tendance à être plus élevés dans les provinces de l'Est par rapport à celles de l'Ouest (Persad et al., 2002; Gucciardi et al., 2002; Crane et al., 2001). Historiquement, Terre-Neuve a l'un des taux les plus élevés en Amérique du Nord, avec un taux annuel moyen d'incidence déclaré d'ATN de 3,4 pour 1 000 naissances (comprenant les naissances vivantes, les mortinaissances et les fœtus de grossesses interrompues après un diagnostic prénatal d'ATN) de 1976 à 1997 (Crane et al., 2001).

Des preuves provenant de diverses études ont démontré que l'utilisation périconceptionnelle de suppléments vitaminiques contenant de l'acide folique réduit le risque d'ATN (Laurence et al., 1981; Smithells et al., 1983; MRC Vitamin Study Research Group, 1991; Czeizel et Dudas, 1992). Bien qu'on ne comprenne pas bien le mécanisme de l'influence de cet élément nutritif sur le risque d'ATN, les preuves des effets de l'acide folique ont incité plusieurs organismes de santé, depuis la fin de 1992, à recommander pour les femmes à faible risque l'utilisation périconceptionnelle de suppléments d'acide folique, à raison de 400 µg par jour (CDC, 1992; Santé Canada, 1993; Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, 1994).

Puisqu'on n'était pas convaincu que les campagnes d'éducation du public à elles seules permettraient d'atteindre les objectifs visés en matière d'apport périconceptionnel d'acide folique pour la majorité des femmes, on a proposé de procéder à la fortification de produits alimentaires avec de l'acide folique, afin que toutes les femmes en âge de concevoir aient un apport quotidien plus élevé de cette vitamine. En mars 1996,

la Food and Drug Administration (FDA) américaine a annoncé qu'elle permettrait l'ajout d'acide folique à la farine enrichie et à d'autres produits céréaliers fortifiés, et que cette fortification serait obligatoire à partir de janvier 1998. Le niveau de fortification a été fixé à 0,14 mg d'acide folique par 100 g de produits céréaliers. On a déterminé qu'à ce niveau de fortification l'apport de folate (de toutes sources), pour la population cible et la population générale, demeurerait inférieur à 1 000 µg par jour, ce que l'on considérerait comme une limite maximale sécuritaire. On a estimé que ce niveau de fortification augmenterait de 100 µg l'apport quotidien d'acide folique chez les femmes en âge de procréer (Food and Drug Administration, 1996).

Par suite de la décision des États-Unis, le Canada a emboîté le pas en décembre 1996, permettant la fortification en acide folique des produits alimentaires à un niveau équivalent à celui des États-Unis (ajout d'acide folique à la farine blanche, à la semoule de maïs et aux pâtes alimentaires enrichies aux niveaux de 0,15 mg par 100 g de farine et de 0,20 mg par 100 g de pâtes alimentaires). Au Canada, la fortification est devenue obligatoire en novembre 1998 (Gazette du Canada, 1998).

La question à savoir si la fortification des produits céréaliers en acide folique pose des risques de santé sérieux a fait l'objet d'une controverse. La plus grande préoccupation était que cette fortification pourrait masquer une carence en vitamine B₁₂, un désordre affectant de 10 à 15 % de la population âgée de plus de 60 ans (Institute of Medicine, 1998; Balk et Russell, 1999). Une augmentation de l'apport en acide folique pourrait modifier les signes hématologiques d'une carence en vitamine B₁₂, retardant ainsi le diagnostic et le traitement de cette affection tandis que progresseraient ses manifestations neurologiques. Les personnes âgées pourraient être particulièrement à risque puisque l'incidence de carence en vitamine B₁₂ augmente avec l'âge.

Santé Canada a donc entrepris une étude basée sur une population afin d'évaluer l'efficacité de la stratégie de santé publique de fortification de produits alimentaires en acide folique et de déterminer les effets négatifs pouvant découler de cette fortification.

Description de l'étude

CETTE ÉTUDE BASÉE SUR UNE POPULATION EN PLUSIEURS SITES S'EST DONC DÉROULÉE EN DEUX étapes : la première a eu lieu avant la mise en place de la fortification obligatoire, de novembre 1997 à mars 1998, et la deuxième s'est déroulée deux ans après la mise en place de la fortification, de novembre 2000 à mars 2001.

À cause des taux élevés d'ATN à Terre-Neuve, on a choisi pour la tenue de cette étude un site urbain (St. John's) ainsi qu'un site rural (la région de Clarenville, Port Blandford et Random Island) dans cette province. On a choisi un troisième site dans le sud-est de l'Ontario (les comtés de Frontenac et de Lennox & Addington, y compris la ville de Kingston).

Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude étaient les suivants :

- Déterminer la connaissance relative à l'acide folique et la consommation de suppléments d'acide folique, chez les femmes en âge de procréer (19 à 44 ans), avant et après la fortification.
- Déterminer l'apport alimentaire en folate, avant et après la fortification, chez les femmes en âge de procréer et chez les personnes âgées (65 ans et plus).
- Déterminer la quantité de folate et de vitamine B₁₂ dans le sang chez les femmes en âge de procréer et chez les personnes âgées, avant et après la fortification.
- Déterminer si l'incidence des ATN a diminué suite à la fortification.

Le **Table I** décrit le cadre de l'étude, y compris les objectifs fixés et l'échantillonnage effectué.

Collecte de données

Par le biais de sondages téléphoniques faits au hasard dans les trois sites, on a recruté des femmes en âge de procréer (19 à 44 ans) parlant anglais. Lors du sondage téléphonique initial, on a interrogé les femmes sur leur utilisation de suppléments vitaminiques et sur leur connaissance de l'importance de l'acide folique pour la réduction des risques d'ATN ou pour le développement du fœtus. On a également posé des questions sur les probabilités de grossesse et sur des caractéristiques démographiques afin d'évaluer si ces facteurs avaient une influence sur la connaissance et sur le comportement.

Les femmes ayant participé au sondage téléphonique ont ensuite été sélectionnées selon leur admissibilité aux évaluations alimentaires et sanguines. Les femmes ne prenant pas de suppléments contenant de l'acide folique ont pu participer à l'étude. La sélection des personnes âgées s'est faite de la même manière que pour les femmes, mais l'échantillonnage n'a eu lieu qu'à St. John's (Terre-Neuve). Les personnes âgées de 65 ans et plus, ne présentant pas de diagnostic de carence en vitamine B₁₂ ou d'anémie et ne prenant pas de suppléments de vitamine B₁₂ ou contenant de l'acide folique étaient admissibles aux évaluations alimentaires et sanguines.

Afin de déterminer les apports de folate d'origine naturelle (la forme de cette vitamine se trouvant naturellement dans les aliments) avant et après la fortification, ainsi que les apports alimentaires d'acide folique (la forme synthétique de la vitamine) après la fortification, le personnel responsable des entrevues en personne a fait remplir aux participants un questionnaire nutritionnel sur la fréquence alimentaire Willett (Willett et al., 1987). On avait préalablement modifié ce questionnaire afin d'y inclure des aliments de consommation courante à Terre-Neuve et afin de veiller à ce que les aliments riches en folate y soient inclus. On a utilisé ce questionnaire afin d'estimer la fréquence moyenne

de consommation de 124 aliments au cours de la période d'une année précédant l'étude. Le questionnaire nutritionnel de fréquence alimentaire Willett est bien validé (Willett et al., 1988) et s'est avéré facile à administrer à cet échantillon de population.

On a demandé aux femmes et aux personnes âgées participant à cette étude de fournir un échantillon sanguin afin de déterminer la quantité de folate et de vitamine B₁₂ dans le sang, avant et après la fortification. On a procédé à des contrôles en laboratoire pour établir la formule sanguine et déterminer les quantités de folate érythrocytaire, de folate sérique, de créatinine, de vitamine B₁₂, d'homocystéine plasmique et d'acide méthylmalonique plasmique. Ces contrôles ont eu lieu aux laboratoires de la Health Care Corporation de St. John's.

Afin d'examiner les changements temporels de l'incidence des ATN à Terre-Neuve, le Newfoundland and Labrador Medical Genetics Program a compilé les données datant de 1976 à 2001. Les cas d'ATN comprennent l'anencéphalie, le spina-bifida et l'encéphalocèle, diagnostiqués chez des naissances vivantes, des mortinaissances et des fœtus de grossesses interrompues après un diagnostic prénatal d'ATN.

Analyse des données

On a comparé les données de la première et de la seconde étape de l'étude, recueillies à chacun des sites. On a testé la normalité des analyses sanguines à l'aide du test Komogorov-Smirnov et à l'aide du test Shapiro-Walk lorsque la quantité de points de données était inférieure à 50. On a évalué les différences entre les groupes à l'aide du test non paramétrique Kruskal-Wallis et du test U de Mann-Whitney ou du test de Student. Les distributions de l'acide méthylmalonique plasmique, de l'homocystéine plasmique, du folate sérique, du folate érythrocytaire et de la vitamine B₁₂ sérique étant asymétriques, on a transformé les valeurs en logarithmes afin d'en arriver à une distribution à peu près normale pour estimer les intervalles de confiance et les moyennes géométriques. À moins qu'il n'en soit indiqué autrement, toutes les valeurs de laboratoire présentées dans ce rapport sont des moyennes géométriques et des intervalles de confiance de 95 %. On a évalué les

différences dans la fréquence de résultats élevés ou bas d'après les valeurs de référence à l'aide de variables aléatoires khi-carré de Pearson.

Nous avons défini l'incidence d'ATN comme étant le nombre de cas d'ATN décrits ci haut, divisé par le nombre total de naissances vivantes, de mortinaissances et d'interruptions de grossesse à cause d'une ATN (ci-après regroupées sous le terme « naissances »). Nous avons d'abord examiné la tendance temporelle dans l'incidence des ATN de 1976 à 2001, en utilisant des moyennes chevauchantes de 3 ans, puis nous nous sommes concentrés sur la comparaison des données d'incidence au cours des 11 années les plus récentes, identifiées comme précédant les suppléments (1991-1993), avant la fortification (1994-1997) et après la fortification (1998-2001). Nous considérons l'année 1997 comme une période de transition, ou une période de fortification partielle, puisque la fortification de la farine blanche et de la semoule de maïs et des pâtes alimentaires enrichies était permise au Canada dès décembre 1996 (Gazette du Canada, 1996). Nous avons ainsi également analysé les données d'incidence en utilisant la période 1994-1996 comme période de pré-fortification.

Nous avons inclus toutes les données pour cette étude au SPSS (Ensemble de programmes statistiques pour les sciences sociales) version 10.0 à la fin de chacune des étapes de l'étude. Nous avons analysé les données des entrevues nutritionnelles à l'aide d'Epi-Info (version 6.04d) et les données de laboratoire et celles portant sur la connaissance et la consommation des suppléments à l'aide de SPSS.

Résultats de l'étude et interprétation

Connaissance et consommation des suppléments d'acide folique

De la première à la seconde étape de l'étude, on a pu remarquer une augmentation importante de la proportion de femmes âgées de 19 à 44 ans connaissant l'importance de l'acide folique à Terre-Neuve (de 33 % à 46 %, $p < 0,001$) et à Kingston, en Ontario (de 36 % à 51 %, $p < 0,001$). La proportion de femmes prenant un supplément vitaminique contenant de l'acide folique a augmenté considérablement entre les deux périodes d'étude à Terre-Neuve (de 17 % à 28 %, $p < 0,003$), mais pas de façon significative à Kingston (de 33 % à 39 %, $p > 0,05$) (TABLEAU 2). En Ontario, la proportion de femmes qui ont dit prendre des suppléments contenant au moins 400 µg d'acide folique par dose a augmenté entre la première et la seconde étape (de 17 % à 26 %, $p < 0,005$) (données disponibles dans le rapport intégral). Les renseignements sur les doses d'acide folique n'ont pas été recueillis à Terre-Neuve.

Durant la seconde étape de l'étude à Terre-Neuve, les femmes essayant de concevoir ou étant sexuellement actives et n'utilisant pas de moyens de contraception avaient davantage tendance à prendre des suppléments contenant de l'acide folique que celles qui utilisaient des moyens de contraception ou qui avaient pris des mesures permanentes afin d'empêcher une grossesse (voir le rapport intégral). On a pu voir une augmentation de 37 points de pourcentage pour la consommation de suppléments contenant de l'acide folique parmi les femmes ayant des chances de grossesse durant la seconde étape de l'étude à Terre-Neuve ($p = 0,02$). Bien qu'il y ait également eu une augmentation en Ontario, les résultats n'étaient pas significatifs sur le plan statistique (TABLEAU 3).

Cette étude suggère que le message sur l'importance de l'acide folique ne rejoint pas assez de femmes en âge de procréer, malgré un ensemble d'incitatifs éducatifs nationaux et locaux, y compris la création et la diffusion de directives canadiennes en matière de pratiques cliniques (Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, 1994), des conférences

nationales annoncées ainsi que des campagnes locales sur la santé publique. Bien que nous ayons pu montrer une augmentation de la consommation des suppléments d'acide folique en trois ans, beaucoup de chemin reste à faire.

Évaluation nutritionnelle

Il n'y a pas eu de changement important dans l'apport quotidien en folate de source naturelle parmi les femmes âgées de 19 à 44 ans et parmi les personnes âgées, entre la première et la seconde étape de l'étude (respectivement $p = 0,19$ et $p = 0,18$). Les personnes âgées avaient généralement un apport alimentaire en folate légèrement supérieur à celui des femmes en âge de procréer. Durant la seconde étape de l'étude, l'apport quotidien moyen en folate de source naturelle était de 290 µg par jour pour les personnes âgées et de 260 µg par jour pour les femmes âgées de 19 à 44 ans (données disponibles dans le rapport intégral).

Grâce à la fortification obligatoire, l'apport alimentaire moyen en acide folique est de 70 µg par jour pour les femmes âgées de 19 à 44 ans et de 74 µg par jour pour les personnes âgées. Il importe de souligner que l'apport quotidien en acide folique pour les femmes résultant de la fortification des aliments est inférieur aux 100 µg prévus pour les femmes en âge de procréer (Food and Drug Administration, 1996; Turner et McCourt, 1998). L'apport alimentaire maximal en acide folique découlant de la fortification était de 235 µg par jour pour une femme du groupe des 19 à 44 ans et de 219 µg par jour pour une personne âgée (données disponibles dans le rapport intégral).

Le revenu s'est avéré une variable indicative de l'apport en folate. Les femmes en âge de procréer et les personnes âgées vivant dans des ménages sous le seuil de faible revenu (SFR) avaient un apport moindre en folate. Un examen détaillé des sources alimentaires de folate pour les femmes en âge de procréer a démontré que la différence de consommation remarquée chez ceux vivant sous

le SFR résultait d'une consommation plus faible de folate de source naturelle et non d'une moins grande consommation de produits céréaliers visés par la fortification à l'acide folique.

L'apport alimentaire en acide folique résultant de la fortification ne dépassait pas l'apport maximal tolérable (AMT) de 1 000 µg d'acide folique par jour (Institute of Medicine, 1998) pour aucun des participants. Il est à noter que les personnes consommant des suppléments vitaminiques contenant de l'acide folique étaient exclues de cette partie de l'étude. Bien qu'il n'ait pas été possible d'estimer la proportion de la population générale de Terre-Neuve consommant plus de 1 000 µg d'acide folique provenant de la combinaison de la fortification et des suppléments, il est probable que cette proportion soit faible. L'apport alimentaire moyen et l'apport maximal en acide folique résultant de la fortification étaient respectivement de 70 µg par jour et de 235 µg par jour pour les femmes âgées de 19 à 44 ans, et respectivement de 74 µg par jour et de 219 µg par jour pour les personnes âgées. La dose moyenne d'acide folique contenue dans les suppléments vitaminiques en vente libre au Canada est d'environ 350 µg par jour (Santé Canada, renseignements non publiés).

Analyse sanguine — folate

Pour l'ensemble des sites, la moyenne de folate sérique et de folate érythrocytaire a considérablement augmenté de la première à la seconde étape, tant pour les femmes en âge de procréer que pour les personnes âgées ($p < 0,001$). Pour les deux groupes d'âge, on a identifié une diminution correspondante des taux moyens d'homocystéine plasmique après la fortification (TABLEAUX 4 et 5).

Les résultats de cette étude fournissent des preuves solides de l'amélioration de la teneur de folate dans le sang pour les femmes âgées de 19 à 44 ans à la suite de la fortification obligatoire de produits alimentaires avec de l'acide folique. Parmi les personnes âgées, les résultats démontrent une augmentation de l'indice de folate ainsi qu'une diminution modérée du taux moyen d'homocystéine plasmique, ce qui est positif, particulièrement en ce qui a trait aux risques de maladies cardiovasculaires.

Analyse sanguine — vitamine B₁₂

On a pu constater une augmentation significative des taux moyens de vitamine B₁₂ chez les femmes en âges de procréer et les personnes âgées entre la première et la seconde étape de l'étude (respectivement $p = 0,020$ et $p < 0,001$) (TABLEAUX 4 et 5). Avant l'entrée en vigueur de la fortification obligatoire, la proportion de personnes âgées de cette étude souffrant de taux insuffisants de vitamine B₁₂ (< 133 pmol/L) était de 18,8 %. Suite à la fortification, cette proportion a diminué à 11,8 % ($p = 0,032$) (données disponibles dans le rapport intégral).

Lorsqu'il y a carence en vitamine B₁₂, le taux d'acide méthylmalonique plasmique est habituellement élevé. On considère que l'acide méthylmalonique plasmique est un meilleur indicateur du taux de vitamine B₁₂ dans les tissus que les taux sériques de B₁₂. Lors de cette étude, pour l'ensemble des sites, on n'a pas constaté de changement significatif des taux moyens d'acide méthylmalonique plasmique chez les femmes en âge de procréer et chez les personnes âgées entre la première et la seconde étape (TABLEAUX 4 et 5). Toutefois, on a identifié une augmentation de la proportion de femmes en âge de procréer dont les taux d'acide méthylmalonique plasmique étaient plus élevés que la valeur de référence supérieure de 0,37 µmol/L. Aussi, parmi les femmes de l'échantillon de Terre-Neuve, on a pu constater une augmentation significative des taux moyens d'acide méthylmalonique plasmique. On n'a identifié aucun changement significatif dans la proportion de personnes âgées présentant des valeurs d'acide méthylmalonique plasmique anormales (données disponibles dans le rapport intégral).

Parmi les personnes âgées, les résultats n'ont démontré aucune différence significative dans les concentrations moyennes d'hémoglobine, le volume globulaire moyen (VGM), ni de proportions de personnes avec un VGM anormalement élevé (> 99 fL) ou des concentrations d'hémoglobine faibles (< 120 g/L) (données disponibles dans le rapport intégral).

Ces résultats n'apportent aucune preuve de détérioration de l'état de la vitamine B₁₂ chez les personnes âgées. De plus, il n'y a aucune preuve que l'accroissement de la quantité de folate masque les manifestations hématologiques des carences en

vitamine B₁₂ chez les personnes âgées en tant que groupe. Il n'y a aucune preuve de détérioration de l'état de la vitamine B₁₂ chez les jeunes femmes participant à l'étude, si l'on se fie aux relevés effectués pour la vitamine B₁₂. L'évaluation de la tendance à la hausse des taux d'acide méthylmalonique plasmique et de la proportion plus élevée de valeurs anormales chez les jeunes femmes se poursuit. Il est peu probable que cette situation soit un effet direct de la fortification des produits alimentaires avec de l'acide folique, et cette observation ne correspond à aucun des effets connus de l'acide folique sur l'état de la vitamine B12.

Incidence d'ATN

Avant 1998, le taux d'incidence annuelle des ATN à Terre-Neuve a subi beaucoup de variations au fil du temps, le taux le plus bas se situant à 2,72 pour 1 000 naissances en 1978 et le taux le plus élevé à 5,02 pour 1 000 naissances en 1995. Le taux moyen d'incidence des ATN entre 1976 et 1997 était de 3,40 pour 1 000 naissances. On constate une baisse de ce taux en 1998, qui se situe à 1,60 pour 1 000 naissances par rapport à 3,06 pour 1 000 naissances l'année précédente. La tendance à la baisse s'est poursuivie après 1998 (SCHÉMA 1).

Les données sur l'incidence des ATN de 1991 à 2001 sont présentées en trois périodes au TABLEAU 6. Le taux d'incidence annuelle moyen était de 4,35 pour 1 000 naissances de 1991 à 1993, de 5,02 pour 1 000 naissances de 1994 à 1996 (1994-1996 vs 1991-1993, risque relatif [RR] 1,15; intervalle de confiance de 95 % 0,86-1,54; p=0,95) et de 4,37 pour 1 000 naissances de 1994 à 1997 (1994-1997 vs 1991-1993, RR 1,01; intervalle de confiance de 95 % 0,76-1,34; p=0,54). L'incidence annuelle totale d'ATN a diminué de 78 % après la mise en vigueur de la fortification à l'acide folique, d'une moyenne de 4,36 pour 1 000 naissances de 1991 à 1997 à 0,96 pour 1 000 naissances de 1998 à 2001 (RR 0,22; intervalle de confiance de 95 % 0,14-0,35; p<0,0001). Il est important de souligner qu'il n'y a pas eu d'augmentation d'ATN provenant de grossesses interrompues depuis 1994.

L'augmentation de 65 % de la proportion de femmes de l'échantillon de Terre-Neuve consommant des suppléments vitaminiques contenant de l'acide

folique, de 17 % lors de la première étape à 28 % lors de la seconde étape, suggère qu'une tendance à la hausse de consommation de suppléments d'acide folique ait pu jouer un rôle dans la diminution du taux d'ATN à Terre-Neuve. Il n'a pas été possible dans le cadre de cette étude d'établir la contribution individuelle de la fortification et des suppléments à la tendance des ATN.

Limites

Il y a plusieurs limites à cette étude. Nous avons documenté l'incidence des ATN parmi les naissances vivantes, les mortinaissances et les grossesses interrompues identifiées comme présentant une ATN. Il n'était pas possible d'y inclure le nombre d'ATN ayant pu affecter des grossesses interrompues par des fausses couches ou pour des raisons autres qu'une anomalie congénitale.

Cette étude, tout comme d'autres études portant sur la fortification des produits alimentaires au Canada, s'est trouvée confrontée à l'absence d'une date précise à laquelle l'exposition aux produits alimentaires fortifiés à l'acide folique a débuté. À partir de décembre 1996, on a permis l'ajout d'acide folique à la farine blanche ainsi qu'à la semoule de maïs et aux pâtes alimentaires enrichies. Bien que cet ajout n'ait pas été obligatoire au Canada jusqu'à la fin de 1998, il est possible que les sujets de la première étape de notre étude (de novembre 1997 à mars 1998) aient consommé des aliments fortifiés à l'acide folique. Cette situation entraînerait une sous-estimation de l'amélioration de l'état du folate dans le sang suscitée par la fortification, et pourrait nous empêcher d'identifier des effets négatifs sur l'état de la vitamine B12. Par contre, le fait que nous ayons observé des améliorations aussi importantes de l'état du folate dans le sang nous porte à conclure que la fortification des produits alimentaire a vraiment permis d'accroître l'exposition à l'acide folique durant la période touchée par cette étude.

Une autre limite de cette étude est la possibilité de sous-estimation de l'apport en acide folique découlant de la fortification. Nous avons tenu pour acquis, lors de nos calculs, que les fabricants fortifiaient la farine au niveau requis. Il a été suggéré qu'une marge de

tolérance pour des excédents pouvait créer des quantités plus élevées dans les produits touchés (Choumenkovitch et al., 2002). De plus, le niveau requis pour les pâtes alimentaires enrichies va d'un minimum de 0,20 mg pour 100 g à un maximum de 0,27 mg pour 100 g de pâtes alimentaires. Nous avons effectué nos calculs en tenant compte du niveau minimum de fortification.

La méthode d'échantillonnage a démontré un taux de réponse de 60 % pour la première étape et de 65 % pour la seconde au questionnaire nutritionnel et à l'échantillonnage sanguin pour les femmes âgées de 19 à 44 ans à Terre-Neuve, sans différence entre les taux de réponse en milieu urbain et rural. À l'opposé, les taux de réponse en Ontario étaient de 28 % pour la première étape et de 37 % pour la seconde (données disponibles dans le rapport intégral). Ainsi, les résultats obtenus à Terre-Neuve sont probablement plus représentatifs des femmes en âge de procréer que ceux obtenus en Ontario. Ces conclusions peuvent ne pas être représentatives du reste du Canada, à cause de différences dans la population causées par des facteurs tels que le fond génétique et le comportement alimentaire. Ces différences pourraient également affecter la généralisabilité des résultats quant à l'incidence d'ATN.

Le taux de réponse au questionnaire nutritionnel et à l'échantillonnage sanguin était de 45 % chez les personnes âgées lors de la première et de la seconde étape de l'étude (voir le rapport intégral). Plusieurs refus découlaient d'une maladie chez la personne admissible. De plus, on a exclu les personnes âgées résidant dans des milieux de soins de longue durée. Ainsi, notre échantillon de population de personnes âgées pourrait être en meilleure santé que la population générale âgée de 65 ans et plus à Terre-Neuve.

Conclusions

Principales constatations

- L'entrée en vigueur de la fortification des produits alimentaires à l'aide d'acide folique s'est accompagnée d'une diminution importante (78 %) de l'incidence d'ATN à Terre-Neuve. Une consommation accrue de suppléments d'acide folique pourrait également avoir joué un rôle dans la réduction du taux d'ATN. Il n'est pas possible d'établir la contribution individuelle de la fortification et de la consommation de suppléments.
- Aux niveaux actuels de fortification de produits alimentaires avec de l'acide folique, il n'y a aucune preuve de détérioration de l'état de la vitamine B₁₂ chez les personnes âgées. De plus, il n'y a aucune preuve qu'une amélioration de l'état du folate puisse masquer les manifestations hématologiques d'une carence en vitamine B₁₂ chez les personnes âgées en tant que groupe.

Constatations secondaires

- Bien qu'il y ait eu une augmentation de la connaissance et de la consommation de suppléments d'acide folique chez les femmes, durant la seconde étape de l'étude seulement environ une moitié des femmes en âge de procréer étaient au courant de l'importance de l'acide folique. Environ une troisième des femmes consommaient des suppléments contenant de l'acide folique au cours de la seconde étape de notre étude.
- Les résultats de cette étude soulignent le besoin de revoir les stratégies utilisées pour améliorer la compréhension qu'ont les femmes du lien entre l'apport périconceptionnel d'acide folique et la prévention des ATN.
- Grâce à la fortification des produits alimentaires, on constate des améliorations significatives de la quantité de folate dans le sang chez les femmes en âge de procréer et chez les personnes âgées.

Recommandations

- Poursuivre la fortification de produits alimentaires avec de l'acide folique aux niveaux actuellement prescrits.
- Poursuivre les efforts en matière de santé publique afin de promouvoir la sensibilisation à l'importance des suppléments d'acide folique pour les femmes en âge de procréer.
- Entreprendre des études visant à quantifier les contributions indépendantes de la fortification et de la consommation de suppléments aux taux d'ATN.
- Continuer à surveiller les effets potentiellement négatifs sur la santé de la fortification, particulièrement chez les personnes âgées et les enfants.
- Évaluer les changements du taux d'ATN après la fortification dans des régions ayant des taux d'incidence d'ATN moins élevés.

Références

- Balk H.W. et R.M. Russell. « Vitamin B12 deficiency in the elderly. », *Ann. Rev. Nutr.*, vol. 19 (1999), p. 357-377.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). « Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. », *MMWR Recomm Rep.*, vol. 41 (1992), p. 1-7.
- Choumenkovitch S.F., J. Selhub, P.W. Wilson, J.I. Rader, I.H. Rosenberg, P.F. Jacques. « Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. », *J. Nutr.*, vol. 132 (2002), p. 2972-2978.
- Crane J.M.G., C. Sun, D. Hutchens, M. Crowley. « The epidemiology of neural tube defects in Newfoundland and Labrador. », *J. Soc. Obstet. Gynaecol. Can.*, vol. 23 (2001), p. 510-514.
- Czeizel A.E., I. Dudas. « Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. », *N. Engl. J. Med.*, vol. 327 (1992), p. 1832-1835.
- Food and Drug Administration. « Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. », *Federal Register*, vol. 61 (1996), p. 8781-8797.
- Gazette du Canada, partie II. Regulatory impact analysis statement, SOR/98-550, vol. 132, no 24 (1998), p.3029-3033.
- Gazette du Canada, partie II. Food and drug regulations – amendment SOR/96-527, vol.130, no 26 (1996), p. 3318-3320.
- Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, 1994, 3e mise à jour. « Primary and secondary prevention of neural tube defects. », *CMAJ*, vol. 151 (1994), p. 159-166.
- Gucciardi E., M.A. Pietrusiak, D.L. Reynolds, J. Rouleau. « Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. », *CMAJ*, vol. 167 (2002), p. 237-240.
- Institute of Medicine. « Folate » dans Dietary reference intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, National Academy Press, Washington, DC. 1998, p. 196-305.
- Laurence K.M., N. James, M.M. Miller, G.B. Tennant, H. Campbell. « Double- blinded randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. », *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*, vol. 282 (1981), p. 1509-1511.
- MRC Vitamin Study Research Group. « Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. », *Lancet*, vol. 338 (1991), p. 131-137.
- Persad V.L., M.C. Van den Hof, J.M. Dubé, P. Zimmer. « Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. », *CMAJ*, vol. 167 (2002), p. 241-245.
- Santé Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada, 2000*. Ottawa : Ministère des travaux publics et des services gouvernementaux Canada, 2000, p. 100-102.
- Santé Canada. Folic acid: the vitamin that helps protect against neural tube (birth) defects. Actualités, 9 avril 1993.
- Smithells R.W., N.C. Nevin, M.J. Seller, S. Sheppard, R. Harris, A.P. Read, et al. « Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. », *Lancet*, vol. 1 (1983), p. 1027-1031.
- Turner L.A., C. McCourt. « Folic acid fortification: What does it mean for patients and physician? », *CMAJ*, vol. 158 (1998), p. 773-774.
- Willett W.C., R.D. Reynolds, S. Cottrell-Hoehner, L. Sampson, M.L. Browne. « Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Comparison with a 1-year diet record. », *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 87 (1987), p. 43-47.
- Willett W.C., L. Sampson, M.L. Browne, M.J. Stampfer, B. Rosner, C.H. Hennekens et al. « The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 127 (1988), p. 188-199.

Tableaux et des figures

Tableau I: Cadre d'une étude en deux étapes effectuée sur plusieurs sites afin d'examiner les effets de la fortification des produits alimentaires avec de l'acide folique

Contenu	Objectifs de l'étude	Échantillon**	Lieu
I. Connaissance et consommation des suppléments d'acide folique	Déterminer la connaissance et la consommation des suppléments d'acide folique avant et après la fortification	Femmes en âge de procréer (de 19 à 44 ans) n'étant pas enceintes	St. John's Terre-Neuve rurale Kingston (Ontario)
II. Évaluation diététique*	Déterminer l'apport alimentaire en folate avant et après la fortification	A) Femmes en âge de procréer (de 19 à 44 ans) n'étant pas enceintes et ne prenant pas de suppléments contenant de l'acide folique;	St. John's Terre-Neuve rurale Kingston (Ontario)
III. Analyse sanguine*	Déterminer l'état du folate et de la vitamine B12 dans le sang avant et après la fortification	B) Personnes âgées (65 ans et plus) ne prenant pas de suppléments contenant de l'acide folique ni de suppléments de vitamine B12 et n'étant pas diagnostiqués comme souffrant d'anémie.	St. John's seulement
IV Taux d'ATN	Déterminer l'incidence de grossesses touchées par une ATN avant et après la fortification	Population de Terre-Neuve -et-Labrador	Terre-Neuve-et-Labrador

* Durant chaque étape, le même échantillon de femmes et de personnes âgées a été analysé pour les éléments II et III.

** L'identification des échantillons pour les deux étapes a été faite séparément.

Tableau 2: Connaissance de l'acide folique et apport en acide folique chez les femmes de 19 à 44 ans

	Terre-Neuve		Ontario	
	Étape I	Étape II	Étape I	Étape II
Participant(e)s (n)	469	443	481	451
Connaissance (%)	32,8	45,6*	35,6	51,2*
Consommation de suppléments (%)	17,1	28,0*	33,0	38,8

* L'augmentation de la première à la seconde étape est significative au point de vue statistique.

Tableau 3: Utilisation de suppléments contenant de l'acide folique et probabilité de grossesse

Probabilité de grossesse	Terre-Neuve				Ontario			
	Étape I		Étape II		Étape I		Étape II	
	Nombre	% utilisatrices	Nombre	% utilisatrices	Nombre	% utilisatrices	Nombre	% utilisatrices
N'utilisant pas de moyen de contraception	50	18,0	33	54,5*	53	41,5	38	50,0
Utilisant un moyen de contraception	202	19,8	200	27,0	224	29,4	172	40,6
Aucune probabilité	198	11,1	193	20,7	199	34,2	236	35,6
L'information non disponible	19	47,4	17	70,6	5	60,0	5	40,0
Total	469	17,1	443	28,0	481	33,0	451	38,8

* L'augmentation de la première à la seconde étape est significative au point de vue statistique.

Tableau 4: Données de laboratoire (moyenne géométrique, intervalle de confiance de 95 %) pour les jeunes femmes participant à l'étude (âgées de 19 à 44 ans) entre la première et la seconde étape

Caractéristiques	Étape I	Étape II	valeur p*
Total des participantes (n)	322	305	—
Folate sérique (nmol/L)	14,4 (13,9 - 15,0)	19,0 (18,4 - 19,7)	<0,001
Folate érythrocytaire (nmol/L)	647 (627 - 669)	796 (769 - 824)	<0,001
Homocystéine plasmique (µmol/L)	10,0 (9,6 - 10,4)	8,9 (8,6 - 9,2)	<0,001
Vitamine B12 sérique (pmol/L)	188 (180 - 197)	199 (191 - 207)**	0,02
Acide méthylmalonique plasmique (µmol/L)	0,18 (0,17 - 0,19)	0,20 (0,18 - 0,21)**	0,169

* L'évaluation de l'importance de la différence entre la première et la seconde étape se base sur le test non paramétrique U de Mann-Whitney.

** La distribution des données transformées a échoué lorsqu'on a évalué sa normalité à l'aide du test Komogorov-Smirnov pour $p < 0.05$.

Tableau 5: Données de laboratoire (moyenne géométrique, intervalle de confiance de 95 %) pour les personnes âgées participant à l'étude (65 ans et plus) entre la première et la seconde étape

Caractéristiques	Étape I	Étape II	valeur p*
Total des participants (n)	202	186	—
Folate sérique (nmol/L)	14,8 (14,0 - 15,6)	23,0 (22,0 - 24,1)	<0,001
Folate érythrocytaire (nmol/L)	745 (713 - 779)	916 (873 - 961)**	<0,001
Homocystéine plasmique (µmol/L)	13,6 (13,0 - 14,2)**	12,3 (11,7 - 12,9)**	0,001
Vitamine B12 sérique (pmol/L)	183 (173 - 194)	216 (202 - 231)	<0,001
Acide méthylmalonique plasmique (µmol/L)	0,24 (0,22- 0,27)**	0,26 (0,24 - 0,28)	0,229

* L'évaluation de l'importance de la différence entre la première et la seconde étape se base sur le test non paramétrique U de Mann-Whitney.

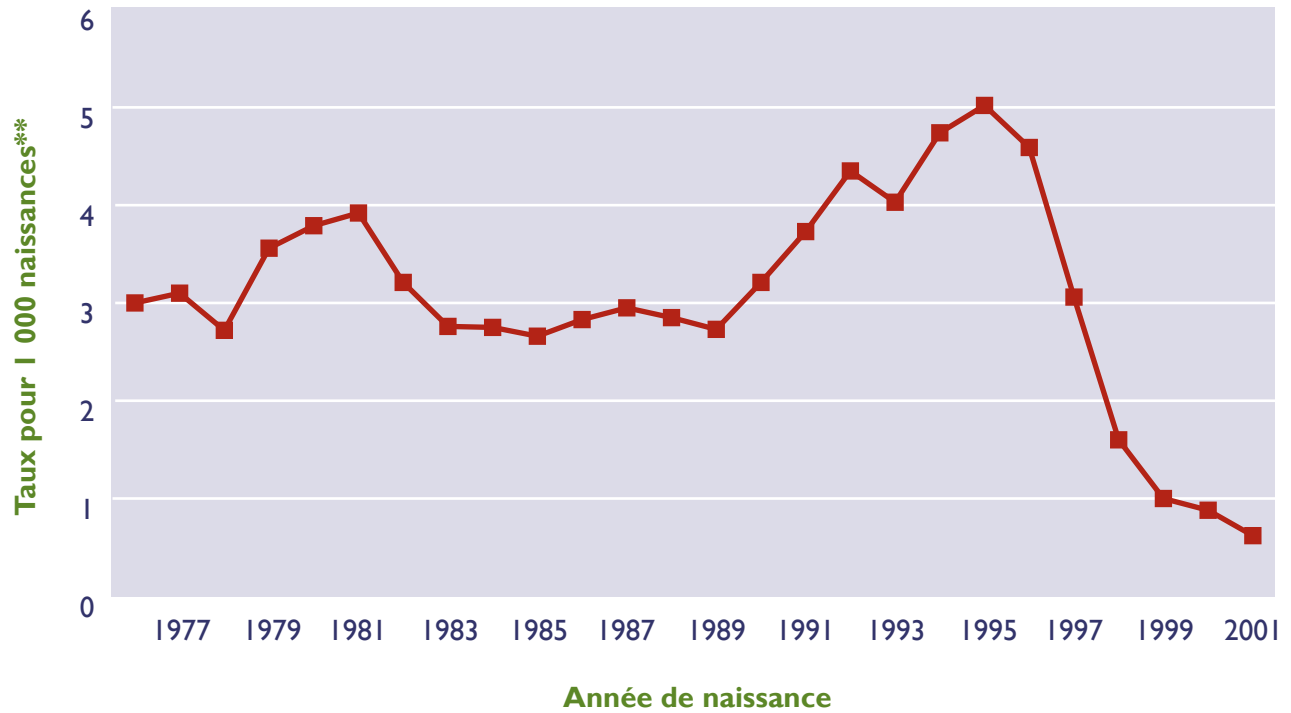
** La distribution des données transformées a échoué lorsqu'on a évalué sa normalité à l'aide du test Komogorov-Smirnov pour $p < 0.05$.

Tableau 6: Incidence des anomalies du tube neural (ATN) à Terre-Neuve avant les suppléments d'acide folique (1991-1993), avant la fortification à l'aide d'acide folique (1994-1997) et après la fortification (1998-2001)

Année	Nombre de cas d'ATN			Nombre total de naissances*	Incidence pour 1 000 naissances
	Pour les naissances vivantes et les mortinaissances	Pour les grossesses interrompues	Total		
Avant les suppléments 1991-1993	50	40	90	20 711	4,35
Avant la fortification 1994-1997	53	50	103	23 592	4,37
Après la fortification 1998-2001	8	11	19	19 816	0,96

* Le nombre total de naissances comprend les naissances vivantes, les mortinaissances et les grossesses interrompues à cause d'une ATN.

Figure 1: Incidence des ATN à Terre-Neuve de 1976 à 2001 (moyennes chevauchantes de 3 ans)*



* Le taux pour 1976 est basé sur une moyenne de deux ans à partir des données de 1976 et 1977; le taux pour 2001 est basé sur une moyenne de deux ans à partir des données de 2000 et 2001.

** Le nombre total de naissances comprend les naissances vivantes, les mortinaissances et les grossesses interrompues à cause d'une ATN.