



Santé
Canada Health
Canada

Santé avant la grossesse

L'acide folique pour la prévention
primaire des anomalies du tube neural



Un document de référence à l'intention
des professionnels de la santé, 2002

Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Remerciements

Nous remercions le D^r I.D. Rusen et M^{me} Ruth Kohut pour leurs commentaires précieux. Merci également aux personnes suivantes et leurs organismes d'attache pour leur participation à l'atelier de mai 2000 où une ébauche du présent document a été discutée :

Louise Aubrey, Santé Canada
Wendy Burgoyne, Meilleur départ
Carol Cameron, Canadian Association of Midwives
Bonnie Charbonneau, Spina Bifida and Hydrocephalus Association of Ontario
Cathy Chenhall, Nova Scotia Department of Health
D^r Albert Chudley, Collège canadien de généticiens médicaux
Sonya Corkum, The Hospital for Sick Children
Ema Ferreira, Département de pharmacie, Hôpital Ste-Justine
Helen Haresign, Les diététistes du Canada
Micheline Ho, Santé Canada
D^{re} Anne Houstoun, Collège des médecins de famille du Canada
D^r Ken Milne, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
Elizabeth Moreau, Société canadienne de pédiatrie
D^{re} Pascale Morin, Université de Sherbrooke
D^r Howard Morrison, Santé Canada
D^{re} Kate O'Connor, Kingston, Frontenac, Lennox & Addington Health Unit
Colleen Talbot, Association de Spina-bifida et d'hydrocéphalie du Canada

Citation suggérée : Van Allen MI, McCourt C, Lee NS. *Santé avant la grossesse : L'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural. Un document de référence à l'intention des professionnels de la santé, 2002.* Ottawa, Ontario : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2002 (N° de cat. H39-607/2002F).

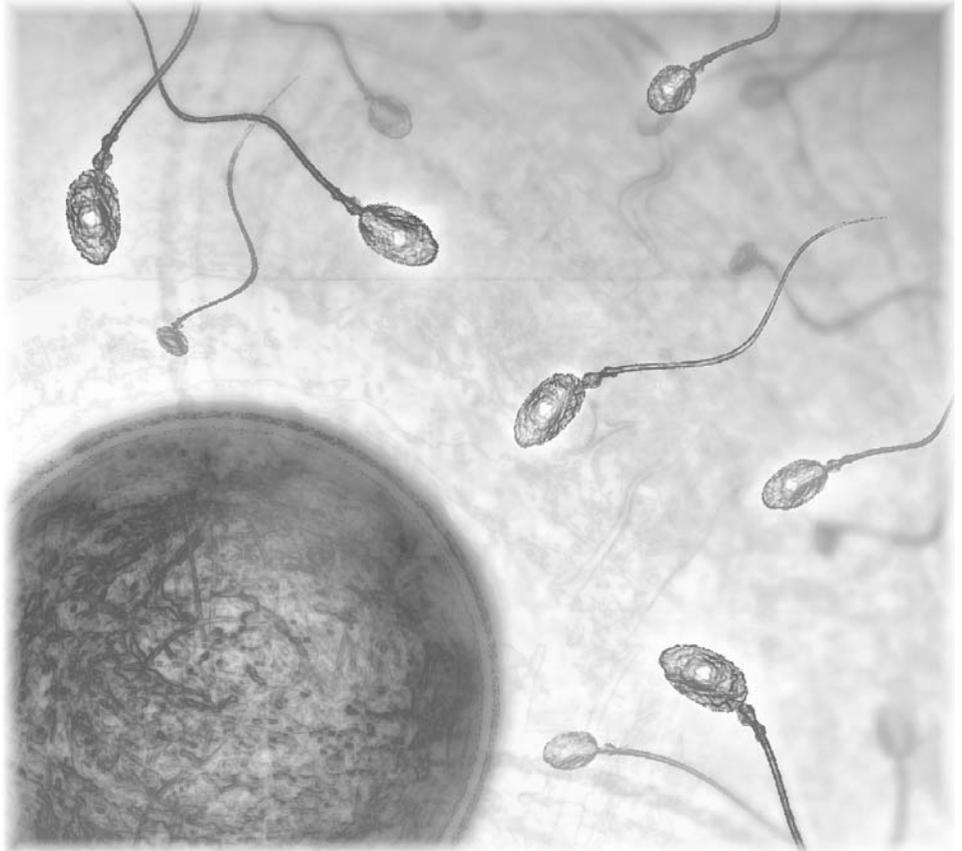
© Sa Majesté du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2002.

ISBN 0-662-86854-4

N° de cat. H39-607/2002F

Santé avant la grossesse

L'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural



**Un document de référence à l'intention
des professionnels de la santé, 2002**

Margot I. Van Allen, MD, MSc, FRCPC
Department of Medical Genetics
University of British Columbia

Catherine McCourt, MD, MHA, FRCPC
Centre du développement humain en santé, Santé Canada

Nora S. Lee, MSc
Direction des aliments, Santé Canada

Table des matières

Introduction	5
Contexte	6
■ Les anomalies congénitales. De quoi s'agit-il?	6
■ Serait-il possible que je rencontre des personnes atteintes d'anomalies congénitales, telles les ATN dans ma pratique? dans ma collectivité?	7
■ Quelles conséquences aura une ATN sur la vie de la personne atteinte?	7
Prévention primaire des ATN par l'acide folique	8
■ Quelles preuves avons-nous qu'il soit possible de prévenir les ATN?	8
■ Quel est le mécanisme d'action de l'acide folique?	8
■ Pour que l'acide folique prévienne efficacement les ATN, à quel moment convient-il de le prendre?	8
■ Quel type de supplément puis-je recommander aux femmes qui pourraient devenir enceintes?	8
■ Que dire de l'enrichissement des aliments? Pourquoi les femmes devraient-elles prendre des suppléments contenant de l'acide folique?	9
■ Bon nombre de mes patientes ont une alimentation saine. Doivent-elles prendre des suppléments?	9
■ Certaines de mes patientes peuvent ne pas avoir les moyens de s'acheter des suppléments. Que puis-je faire?	10
Étiologie des ATN et grossesses associées à un risque accru d'ATN	10
■ Quelles sont les causes des ATN et quelles personnes sont plus à risque?	10
■ Quelle quantité d'acide folique est recommandée pour les femmes qui courent un risque accru d'avoir un enfant atteint d'ATN?	11
■ Si une femme qui prend de l'acide folique tel que recommandé accouche d'un enfant atteint d'une ATN, quels conseils faut-il lui donner? Que faire dans le cas d'une prochaine grossesse?	11
■ Ma patiente a déjà eu un enfant atteint d'ATN, prenait de fortes doses d'acide folique et a accouché d'un autre enfant porteur d'une ATN - qu'est-ce que l'avenir lui réserve?	11

Dépistage prénatal, diagnostic et intervention	12
■ Un diagnostic prénatal des ATN est-il possible?	12
■ Comment traiter une grossesse et l'accouchement d'un foetus chez lequel un diagnostic prénatal a indiqué la présence d'une ATN ou autre anomalie congénitale?	12
■ Quelles mesures sont prises pour surveiller les résultats des programmes de dépistage et de diagnostic prénatals?	12
Innocuité	13
■ L'acide folique est-il sûr?	13
■ Comment identifier les patientes qui peuvent souffrir d'une carence en vitamine B12?	13
Devrais-je savoir autre chose?	14
Références	15
Tableau	17
Annexe	20

Depuis la mise en œuvre de la vaccination de masse contre la rubéole, les professionnels de la santé du Canada n'ont jamais eu l'occasion de jouer un rôle dans la prévention des anomalies congénitales en participant à l'élaboration d'une politique en santé publique¹. Il y a presque dix ans, l'accumulation de preuves sur l'efficacité de l'acide folique, une vitamine B, dans la prévention des anomalies du tube neural (ATN) a mené à la formulation de recommandations nord-américaines concernant la prise quotidienne de suppléments d'acide folique par les femmes. Malgré les efforts déployés par un certain nombre d'organisations et de gouvernements pour concevoir des lignes directrices et des recommandations relatives à l'administration de suppléments d'acide folique et pour diffuser cette information, les profession-

nels de la santé et le grand public demeurent encore relativement ignorants des bienfaits de la prise d'acide folique comme mesure de prévention des ATN. Encore moins nombreux sont ceux qui intègrent ces conseils dans leur vie quotidienne et recommandent à leur familles et à leurs patients d'en faire autant²⁻⁷.

En 1995, Santé Canada a parrainé un atelier national sur la prévention primaire des ATN réunissant divers groupes pour discuter des preuves concernant les bienfaits de l'acide folique⁸. À la suite de cet atelier, Santé Canada a élaboré une *Mise à jour concernant la prévention des anomalies du tube neural au Canada*, qui a été publiée dans le document *Nutrition pour une grossesse en santé : lignes directrices nationales à l'intention des femmes en âge de procréer*⁹. Le

Ministère a également entrepris l'élaboration du présent document de référence à l'intention des professionnels de la santé dans le but de leur donner de l'information sur l'acide folique et les ATN. Les professionnels de la santé bien informés pourront à leur tour éduquer leurs collègues, leurs patientes et leur collectivité et ainsi aider à modifier les comportements.

Le présent document peut être utilisé avec d'autres publications de Santé Canada, notamment *Nutrition pour une grossesse en santé* et *Guide alimentaire canadien pour manger sainement*¹⁰, de même qu'avec d'autres guides de pratique médicale publiés par diverses organisations œuvrant dans le domaine de la santé au Canada¹¹⁻¹⁴.

Contexte

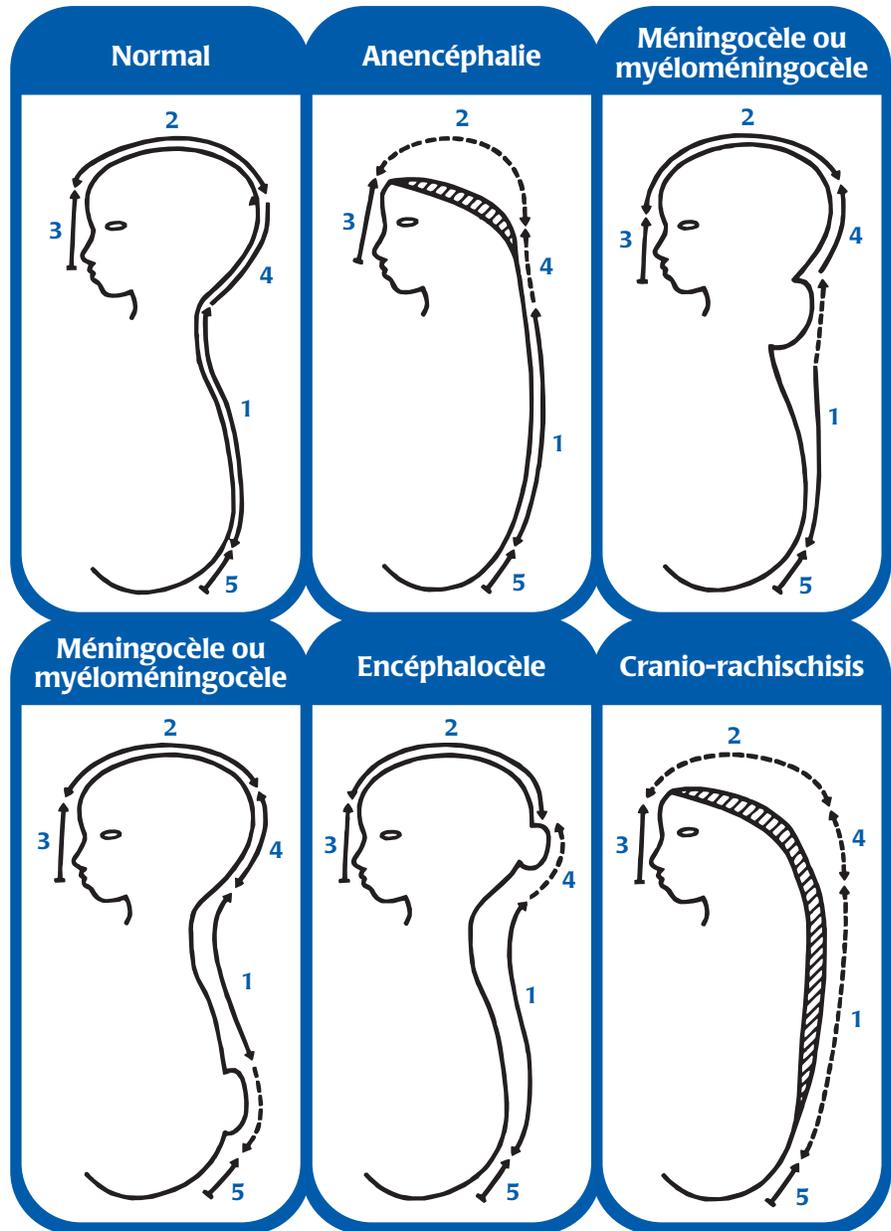
Les anomalies congénitales. De quoi s'agit-il?

Trois pour cent des nouveau-nés au Canada présentent une anomalie congénitale. Ce taux atteint 7 % durant les 2 premières années de vie à mesure que d'autres anomalies congénitales non manifestes chez le nouveau-né sont diagnostiquées. Les anomalies congénitales sont la principale cause de décès chez les nourrissons au Canada¹⁵. La naissance d'un enfant porteur d'une anomalie congénitale est une tragédie personnelle pour l'enfant et sa famille. De nombreuses anomalies congénitales peuvent être traitées, d'autres non. Les problèmes de santé résiduels peuvent réduire la qualité de vie, être à l'origine d'incapacités chroniques et imposer un poids social, financier et psychologique¹⁶.

Parmi les anomalies congénitales les plus fréquentes, mentionnons les cardiopathies congénitales, les anomalies du tractus urinaire, le bec-de-lièvre et la fissure palatine, les anomalies des membres, notamment le pied bot, et les ATN. Parmi les ATN, les anomalies les plus fréquentes sont l'anencéphalie et l'hydrorachis externe rétromédullaire (connu sous le nom de spina-bifida), qui inclut le méningocèle, le myéломéningocèle et le lipoméningocèle¹². Les autres ATN moins fréquentes sont l'encéphalocèle, le cranio-rachischisis, des anomalies doubles du tube neural, l'acrânie, l'exencéphalie, le facio-cranioschisis et le facio-cranio-rachischisis. La figure 1 en décrit quelques-unes.

Les plus graves des ATN sont invariablement mortelles et entraînent souvent un avortement spontané et une mortinaissance. Les ATN moins graves, dont le lipoméningocèle, l'encéphalocèle et le spina-bifida, ne sont habituellement pas mortelles, le taux de survie à un an des enfants atteints nés en Amérique du Nord étant de plus de 90 %¹⁷.

Figure 1. Quelques ATN dues à des défauts de fermeture du tube neural à plusieurs endroits. Adaptation de Van Allen, Kalousek et coll., 1993⁴⁹.



Jusqu'à récemment, les anomalies congénitales étaient perçues par les professionnels de la santé et, par conséquent, par les profanes, comme une réalité de la vie à la-

quelle on ne pouvait remédier. Nous disposons aujourd'hui de preuves solides selon lesquelles le risque d'anomalie congénitale peut être grandement réduit par l'augmen-

tation de l'apport en acide folique (une vitamine B) et en folate, sa forme naturelle.

Serait-il possible que je rencontre des personnes atteintes d'anomalies congénitales, telles les ATN dans ma pratique? dans ma collectivité?

Oui, bien sûr. L'amélioration des soins de santé et de la survie font en sorte que tout le monde aura un jour des contacts sociaux ou professionnels avec des personnes atteintes d'anomalies congénitales, dont spina-bifida ou d'autres formes moins graves d'ATN. Le spina-bifida est la cause la plus fréquente d'incapacité de locomotion attribuable à une anomalie congénitale^{17,18}.

Au Canada, la prévalence des ATN à la naissance est en régression constante. Le taux national en 1997 était de 7,5 pour 10 000 naissances totales (naissances vivantes et mortinaissances), soit environ 260 enfants porteurs d'une ATN par année, alors qu'il était de 11,6 pour 10 000 naissances totales en 1989¹⁹. Parmi les raisons pouvant expliquer cette diminution de la prévalence des ATN à la naissance, mentionnons le plus grand recours à des suppléments de vitamines et l'utilisation accrue des techniques de diagnostic prénatal suivie, au besoin, d'une interruption de la grossesse. Malheureusement, il n'existe que peu de données nationales sur le taux estimé d'interruption de grossesse résultant d'un diagnostic prénatal d'ATN.

Les taux d'ATN ont tendance à être plus élevés dans les provinces de l'Est du Cana-

da que dans celles de l'Ouest. Certains groupes ethniques, notamment ceux d'origine celte et sikhe ainsi que les Chinois du Nord courent plus de risques d'avoir des enfants présentant une ATN^{18,20-23}. On ignore toujours jusqu'à quel point ces risques sont associés à une prédisposition génétique, à des préférences culturelles en matière d'alimentation ou à une combinaison de facteurs (voir la section sur l'étiologie des ATN).

Quelles conséquences aura une ATN sur la vie de la personne atteinte?

Les nouveau-nés porteurs d'une ATN grave, comme l'anencéphalie ou le crania-rachischisis, meurent dans les jours suivant la naissance. Aucun traitement ne peut modifier l'évolution clinique, et des soins de soutien sont prodigués. La majorité des nouveau-nés atteints de spina-bifida survivent, mais ont besoin de soins médicaux et chirurgicaux importants. Le taux estimé de létalité chez les nourrissons aux États-Unis est de 10 %¹⁷. Des études de l'issue à long terme ont fait état de taux de survie dans la troisième décennie de vie de 52 %¹⁷ et de 68 %²⁴ chez les personnes nées avec une ATN dont l'anomalie a été réparée chirurgicalement peu après la naissance.

Les conséquences sur la vie des personnes atteintes d'anomalies multiples et leur famille peuvent représenter tout un défi¹⁶. Il est préférable qu'une équipe multidisciplinaire prenne en charge les soins de santé des cas de spina-bifida et d'autres anomalies. L'issue possible dépend de la gravité

du myéломéningocèle²⁵. Les personnes ayant des lésions sacrées ou lombo-sacrées s'en tirent mieux que celles ayant une ATN thoraco-lombaire. La capacité de se déplacer de manière autonome, le degré de continence urinaire et fécale, la gravité du retard de développement et la performance scolaire varient en fonction de la gravité de la lésion rachidienne et du déficit neurologique. Plus de 90 % des personnes atteintes présentent en plus un syndrome d'Arnold-Chiari et une hydrocéphalie nécessitant une dérivation. Les dérivations doivent fréquemment être révisées. Les incapacités secondaires dans la population adulte porteuse de myéломéningocèle sont notamment l'obésité, l'hydronéphrose, l'insuffisance rénale, les plaies de pression, la perte de mobilité, l'ostéoporose, les contractures, l'isolement social et la dépression²⁶⁻²⁸.

Les coûts monétaires estimés du spina-bifida sont substantiels. Il y a 10 ans, au Canada, les seuls coûts d'hospitalisation et des services de réadaptation étaient estimés à 42 507 \$ pour les dix premières années de vie d'un enfant atteint de spina-bifida²⁹. Ces coûts ont sans doute augmenté énormément, même si on ne dispose pas de chiffres à l'appui. Aux États-Unis, on estime dépenser 200 millions de dollars annuellement pour les soins médicaux directs prodigués aux personnes atteintes de spina-bifida³⁰. La société dépense pour chaque cas de spina-bifida environ 258 000 \$US durant toute la vie de la personne³¹.

Prévention primaire des anomalies du tube neural par l'acide folique

Quelles preuves avons-nous qu'il soit possible de prévenir les ATN?

Il n'existe aucun doute qu'une bonne alimentation riche en fruits et légumes frais et un apport équilibré d'aliments des autres groupes alimentaires contribue de manière importante à la prévention des ATN. On a observé dans toutes les régions géographiques que lorsqu'il se produit une sécheresse, une famine ou une guerre, les taux d'incidence des ATN augmentent d'une manière frappante et chutent durant les périodes de prospérité^{18,32}.

On a mené des études d'intervention visant à évaluer les effets des microéléments, et plus particulièrement de l'acide folique, en utilisant de l'acide folique combiné ou non à d'autres vitamines et à des minéraux. Il est établi que la prise de suppléments contenant de l'acide folique durant la période périconceptionnelle réduit considérablement le risque qu'une première grossesse et que les grossesses subséquentes se soldent par une ATN. Le tableau 1 (voir pages 17 à 19) présente un résumé des résultats d'études de cohortes, d'études cas-témoins, d'essais comparatifs randomisés et non randomisés et d'une campagne de santé publique dans la collectivité. Les résultats indiquent qu'il est possible de prévenir au moins la moitié des cas d'ATN lorsque les femmes consomment des quantités suffisantes d'acide folique avant la conception et au début de la grossesse. Il existe des données selon lesquelles la prise de suppléments contenant de l'acide folique durant la période périconceptionnelle peut également réduire le risque de survenue d'autres anomalies congénitales fréquentes causées par des facteurs multiples. Ces anomalies résultent d'un défaut de développement et/ou d'un défaut de

fusion des masses cellulaires en migration. L'acide folique peut réduire le risque d'anomalies cardiaques congénitales, en particulier les malformations cardiaques cono-troncales³³⁻³⁵, certains types de malformations des membres^{33,34}, d'obstructions de l'appareil urinaire^{33,36}, de sténose du pylore³³ et de fissures oro-faciales^{33,34,37,38}.

Quel est le mécanisme d'action de l'acide folique?

Le mécanisme d'action précis de l'acide folique sur la pathogenèse des ATN demeure obscur³⁵. L'acide folique est essentiel à la synthèse des acides nucléiques et des acides aminés ainsi qu'à la division cellulaire. Si l'on considère ce rôle de l'acide folique, on pourrait s'attendre à ce qu'en plus des ATN, d'autres anomalies de structure isolées résultant d'un développement incomplet soient liées à la disponibilité de l'acide folique durant l'embryogenèse.

L'acide folique pourrait également apporter d'autres bienfaits pour la santé. Les suppléments d'acide folique aident à réduire les concentrations sanguines élevées d'homocystéine, qui sont associées à un risque accru de coronaropathie³⁹. On a aussi établi un lien entre de faibles taux de folate et l'accroissement du risque de cancer, particulièrement du cancer colorectal⁴⁰.

Pour que l'acide folique prévienne efficacement les ATN, à quel moment convient-il de le prendre?

De grandes quantités d'acide folique doivent être disponibles au début de la gestation pendant la fermeture du tube neural, c.-à-d. du 21^e au 28^e jour suivant la conception ou dans la 6^e semaine qui suit le début de la

dernière menstruation. On recommande la prise d'un supplément d'acide folique au moins 2 à 3 mois avant la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse. Toutefois, de nombreuses grossesses ne sont pas prévues. Il est donc souhaitable que toutes les femmes qui ne désirent pas tomber enceintes mais qui pourraient le devenir prennent un supplément quotidien d'acide folique de façon continue.

En ce qui concerne les besoins nutritionnels de la mère, il convient de prendre de l'acide folique pendant les autres mois de la grossesse et durant la lactation.

Quel type de supplément puis-je recommander aux femmes qui pourraient devenir enceintes?

Selon les données probantes actuelles, la prise quotidienne de multivitamines-multiminéraux contenant 0,4 mg d'acide folique est la plus indiquée pour réduire les risques d'ATN au cours d'une première grossesse.

Il existe cependant une grande variété de combinaisons de nutriments dans les suppléments vitaminés et minéraux en vente libre, et les concentrations varient d'un produit à l'autre. Aucun de ces suppléments n'est conçu spécialement pour être utilisé pendant la période entourant la conception. À l'heure actuelle, il n'existe aucune ligne directrice qui définisse la composition idéale des suppléments de multivitamines-multiminéraux à prendre durant cette période. Bien qu'on ait défini les doses quotidiennes recommandées et l'apport quotidien maximal tolérable pour certains nutriments et, dans certains cas, l'apport nutritionnel recommandé chez les femmes enceintes, l'apport quotidien

maximal tolérable en nutriments n'a pas été établi précisément pour la période péri-conceptionnelle.

Voici quelques lignes directrices qui guideront le choix et l'utilisation des suppléments :

- Choisir un supplément de multivitamines-multiminéraux contenant une dose quotidienne de 0,4 mg d'acide folique.
- Il n'est pas nécessaire de choisir un produit portant la mention « Pour usage thérapeutique seulement ». Ces suppléments contiennent habituellement des doses de nutriments plus fortes qu'il n'est nécessaire et peuvent être plus coûteux. Ils peuvent cependant contenir des traces de minéraux tels que le molybdène, le sélénium et le chrome, mais il est peu probable qu'une femme présente un déficit d'un de ces oligo-éléments et ait besoin d'un supplément.
- La prudence recommande d'éviter les suppléments contenant des herbes et d'autres ingrédients superflus « non médicaux ».
- Essayer de choisir un produit contenant de la vitamine A sous forme de bêta-carotène plutôt que de rétinol. Des concentrations élevées de vitamine A sous forme de rétinol ont été à l'origine de plusieurs types d'anomalies congénitales chez les animaux, dont des anomalies du tube neural, et ont causé des malformations congénitales chez l'humain⁴¹. Bien qu'on ignore la concentration exacte au-dessus de laquelle la vitamine A peut causer des anomalies chez le fœtus, les suppléments en vente libre ne peuvent contenir plus de 10 000 UI (3 330 ER) de vitamine A par comprimé⁹, ce qui correspond à la dose maximale de supplément de rétinol recommandée par la Teratology Society⁴¹. Dans de nombreux suppléments, au moins une partie de la vitamine A est constituée de bêta-carotène, substance qu'on croit ne pas présenter d'effets tératogènes⁴¹.

- Les femmes *ne devraient pas* prendre plus que la dose quotidienne recommandée sur l'étiquette. Si une femme oublie son comprimé pendant 1 ou 2 journées, elle ne devrait pas essayer de « compenser » en prenant tous les comprimés qu'elle a oubliés en une seule fois. Des quantités excessives de certains nutriments, dont la vitamine A sous forme de rétinol, peuvent être nocives, particulièrement pour un embryon aux premiers stades de son développement.

Que dire de l'enrichissement des aliments? Pourquoi les femmes devraient-elles prendre des suppléments contenant de l'acide folique?

Au Canada, depuis 1998, la farine blanche ainsi que la semoule de maïs et les pâtes enrichies sont maintenant enrichies en acide folique dans le cadre d'une stratégie de santé publique visant à améliorer les apports en folates alimentaires afin de réduire la taux d'ATN. La farine blanche est enrichie en acide folique à raison de 0,15 mg par 100 g de farine. Cela dépasse d'un peu plus de deux fois la concentration de folates présente à l'état naturel* dans les grains entiers. Les pâtes enrichies sont additionnées de 0,20 mg d'acide folique par 100 g. Une portion de pâtes enrichies cuites contient environ 0,125 mg d'acide folique (une partie de l'acide folique ajouté se perd dans l'eau de cuisson) alors que deux tranches de pain blanc en renferment 0,06 mg.

La quantité d'acide folique ajoutée à la farine et à d'autres produits céréaliers a été maintenue à un niveau assez bas parce qu'on craignait que des quantités plus élevées n'entraînent un risque pour les personnes souffrant d'une carence non diagnostiquée en vitamine B12. On a constaté qu'une proportion relativement élevée de personnes avaient de faibles réserves de vitamine B12, en particulier dans le groupe des 50 ans et plus⁴².

En général, on estime que l'enrichissement des aliments accroît d'environ 0,1 mg l'apport quotidien d'acide folique chez les femmes de 18 à 34 ans. Comme l'alimentation quotidienne moyenne des femmes en âge de procréer contient environ 0,2 mg de folates, l'enrichissement augmente l'apport moyen de ce nutriment d'environ 50 %. Bien qu'il s'agisse d'une augmentation substantielle, cette mesure ne donne pas les apports obtenus dans les études citées précédemment. Il reste encore néanmoins à déterminer le bienfait ultime de l'enrichissement sur le plan de la réduction du risque d'ATN, vu que la dose efficace minimale d'acide folique n'est pas connue.

Bon nombre de mes patientes ont une alimentation saine. Doivent-elles prendre des suppléments?

Même si l'on autorisait l'enrichissement des aliments en acide folique, la plupart des femmes auraient de la difficulté à consommer suffisamment d'acide folique à partir des seules sources alimentaires pour que leur apport quotidien soit équivalent à la prise de 0,4 mg de supplément en sus des sources alimentaires. On devrait encourager toutes les femmes à avoir une alimentation saine, conforme au *Guide alimentaire canadien pour manger sainement*¹⁰, et celles qui pourraient tomber enceintes devraient également prendre un supplément quotidien renfermant de l'acide folique.

L'annexe, où l'on énumère les sources alimentaires de folates, aidera les femmes à choisir les aliments dans les différents groupes alimentaires qui sont plus riches en folates. On trouve des folates dans presque tous les aliments, mais les concentrations varient considérablement. Une cuisson excessive ou prolongée est susceptible de détruire les folates, de sorte que les aliments trop cuits peuvent en contenir peu.

* Le folate est présent à l'état naturel dans les aliments sous forme de polyglutamate. La biodisponibilité de ces formes (taux d'absorption dans l'intestin) est plus faible que celle de l'acide folique de synthèse.

Certaines de mes patientes peuvent ne pas avoir les moyens de s'acheter des suppléments. Que puis-je faire?

Les femmes qui déclarent ne pas avoir les moyens de s'acheter des suppléments vitaminiques peuvent également avoir une mauvaise alimentation et présenter d'autres facteurs de risque d'issue défavorable de la

grossesse. Les professionnels de la santé peuvent aider les femmes qui peuvent ne pas avoir les moyens de se payer des suppléments en les adressant à des programmes et services locaux qui viennent en aide aux femmes défavorisées et à leur famille. Citons par exemple le Programme canadien de nutrition prénatale (voir <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/childhood-youth/cbp/cpnp/>).

Ces questions sont abordées de façon plus approfondie dans *Nutrition pour une grossesse en santé : lignes directrices nationales à l'intention des femmes en âge de procréer*⁹ et *Les soins à la mère et au nouveau-né dans une perspective familiale : lignes directrices nationales*⁴³.

Étiologie des ATN et grossesses associées à un risque accru d'ATN

Quelles sont les causes des ATN et quelles personnes sont plus à risque?

La majorité des ATN sont d'origine multifactorielle; autrement dit, elles résultent de l'effet combiné des facteurs génétiques et environnementaux. La pauvreté, la famine, les guerres, les variations saisonnières et les préférences alimentaires ont contribué à montrer qu'une alimentation de mauvaise qualité est un facteur environnemental important.

Un des facteurs génétiques à avoir été mis en cause dans les ATN d'origine multifactorielle concerne les variants génétiques des enzymes utilisés dans le cycle métabolique de l'homocystéine, p.ex., la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Comme la fréquence des variants enzymatiques varie grandement dans la population, le rôle étiologique de ces variants diffère d'un groupe ethnique à l'autre. Dans un tel contexte, la supplémentation en acide folique contribue à améliorer la fonction enzymatique.

La plupart des bébés présentant une ATN à la naissance sont issus de couples qui n'avaient aucun problème obstétrique, sanitaire ou génétique particulier.

Les membres d'une famille qui comptent un proche parent atteint d'une ATN courent

un risque accru d'avoir un enfant porteur d'une ATN, et ce risque dépend du taux d'ATN dans la population. Les couples qui ont déjà eu un enfant atteint d'une ATN courent un risque de l'ordre de 2 % à 5 % d'avoir un autre enfant atteint, risque qui varie selon le risque de base dans la population. Le risque chez les frères et sœurs et les parents au deuxième degré d'un enfant porteur d'une ATN est de 1 % à 2 %. Chez les parents au troisième degré, le risque est de 0,5 % à 1 %, alors qu'il s'élève à 4 % chez les personnes atteintes, quel que soit le risque sous-jacent dans la population.

Une minorité d'ATN résulte d'expositions tératogènes, de problèmes de santé chez la mère, d'affections génétiques, de syndromes et d'aberrations chromosomiques sous-jacents. Ces causes semblent jouer un rôle dans une proportion de plus en plus grande d'ATN, en raison du déclin de l'influence des causes nutritionnelles, et elles sont maintenant à l'origine de 20 % à 30 % de toutes les ATN. Malheureusement, la plupart des ATN attribuables à des affections sous-jacentes ne peuvent être prévenues par une supplémentation en acide folique.

Au nombre des expositions tératogènes associées à une augmentation du risque d'ATN figurent la consommation excessive d'alcool par la mère, les agents anticancéreux, l'hyperthermie maternelle et la prise

d'acide valproïque, de carbamazépine et d'autres anticonvulsivants par la mère.

Un diabète sucré maternel mal équilibré est associé à un risque deux à trois fois plus élevé d'anomalies congénitales, dont un risque de 1 % d'ATN⁴⁴. Un meilleur équilibre du diabète avant la conception et au cours du premier trimestre peut grandement réduire, sans toutefois éliminer, ce risque excédentaire.

L'épilepsie maternelle est associée à un risque de 1 % à 2 % d'ATN et à un risque de deux à trois fois plus élevé d'anomalies congénitales chez l'enfant. On attribue ce risque à l'usage d'anticonvulsivants, en particulier l'acide valproïque et la carbamazépine. Des facteurs génétiques favorisant l'épilepsie peuvent également prédisposer les enfants aux ATN.

Peu importe la qualité de leur alimentation, les femmes obèses courent un risque accru d'accoucher d'un enfant atteint d'ATN par rapport au risque de base⁴⁵⁻⁴⁷.

Un piètre bilan maternel en vitamine B12 a été reconnu comme un facteur de risque indépendant d'ATN⁴⁸. Les troubles maternels entraînant une carence en vitamine B12, y compris l'anémie pernicieuse, les troubles de l'absorption comme la maladie coeliaque et les entéropathies inflammatoires, peuvent entraîner un risque accru d'ATN.

Les femmes qui, à cause de leurs préférences culturelles et alimentaires, excluent les viandes rouges et d'autres sources de vitamine B12 de leur alimentation, courent un risque accru de donner naissance à des enfants atteints d'ATN qui ne peut être corrigé par l'administration de fortes doses d'acide folique.

Un certain nombre d'affections et de syndromes monogéniques sont associés aux ATN⁴⁹. Bon nombre de ces affections et des anomalies qui en découlent ne peuvent être prévenues par une supplémentation en acide folique. Tous les troubles chromosomiques, tels que la trisomie 21 (syndrome de Down) ainsi que la trisomie 13 et 18, sont associés à une augmentation du risque d'ATN. L'acide folique ne prévient dans ces cas ni les ATN ni les aberrations chromosomiques.

Il importe de déterminer les causes sous-jacentes de l'ATN. Le pronostic général ainsi que la prise en charge médicale d'une personne atteinte varient selon la maladie sous-jacente en cause. En outre, le risque que les parents et d'autres membres de la famille aient d'autres enfants atteints varie selon l'étiologie. Dans certains cas, le traitement des problèmes de santé de la mère peut réduire considérablement le risque d'ATN chez un autre enfant.

Quelle quantité d'acide folique est recommandée pour les femmes qui courent un risque accru d'avoir un enfant atteint d'ATN?

Les recherches ont montré que l'administration de 4,0 mg d'acide folique par jour durant la période entourant la conception aux femmes ayant déjà eu un enfant atteint réduit le risque de récurrence de 72 %⁵⁰.

Des études portant sur des femmes épileptiques qui prennent de la carbamazépine et de l'acide valproïque semblent indiquer que la prise de 4,0 mg d'acide folique par

jour durant la période périconceptionnelle a un effet bénéfique. On se demande cependant si ces médicaments sont des substances tératogènes qui agissent directement sur le développement du tube neural. Le médecin envisagera peut-être de réduire les doses d'anticonvulsivants, de remplacer l'anticonvulsivant par un autre ou de réduire le nombre d'anticonvulsivants pris pour lutter contre les convulsions, en plus de prescrire de fortes doses de suppléments d'acide folique.

En équilibrant de façon optimale leur glycémie durant la période périconceptionnelle, les femmes diabétiques peuvent réduire le risque d'ATN. L'administration de fortes doses de suppléments d'acide folique peut ou non exercer un effet bénéfique additionnel par rapport à la dose habituelle de 0,4 mg d'acide folique par jour.

On ne sait pas si les femmes obèses peuvent baisser leur risque d'accoucher un enfant atteint d'ATN en ingérant de l'acide folique.

Si une femme qui prend de l'acide folique tel que recommandé accouche d'un enfant atteint d'une ATN, quels conseils faut-il lui donner? Que faire dans le cas d'une prochaine grossesse?

On recommande d'adresser la patiente à une clinique de génétique médicale pour une évaluation plus approfondie avant toute grossesse subséquente et pour des services de counselling concernant les tests prénatals. Les femmes ne devraient pas prendre de fortes doses d'acide folique sur une longue période ininterrompue parce qu'elles pourraient développer une carence en zinc. Si elle ne prévoit pas de tomber enceinte, la patiente qui a déjà eu un enfant porteur d'une ATN devrait prendre un supplément de multivitamines-multiminéraux contenant 1,0 mg d'acide folique. Si un

couple commence à envisager une grossesse, il convient de prescrire 4,0 mg d'acide folique en association avec une dose quotidienne de multivitamines. Il faut évaluer le bilan en vitamine B12 avant la mise en route d'un tel traitement. À la fin du premier trimestre de la grossesse, la patiente devrait recommencer à prendre la dose habituelle d'acide folique pendant la grossesse.

L'administration d'un supplément contenant une forte dose d'acide folique ne semble pas influencer sur la récurrence des ATN résultant de facteurs génétiques, chromosomiques ou d'un syndrome. On ne dispose à cet égard que de données anecdotiques, provenant de séries de cas d'ATN, et non pas d'essais d'intervention contrôlés, rigoureux.

Ma patiente a déjà eu un enfant atteint d'ATN, prenait de fortes doses d'acide folique et a accouché d'un autre enfant porteur d'une ATN – qu'est-ce que l'avenir lui réserve?

Malheureusement, on ne peut prévenir certaines ATN récurrentes par l'administration de fortes doses de suppléments d'acide folique. Dans ces cas, il est beaucoup plus probable qu'il existe un trouble sous-jacent à l'origine de l'ATN. D'autres investigations s'imposent, et la patiente devrait être évaluée par une clinique de médecine génétique.

Il faut rechercher la présence d'affections sous-jacentes chez le bébé et chez la mère. La détection des mutations touchant la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et les enzymes des voies métaboliques de l'homocystéine-méthionine, de même que l'évaluation des micronutriments, y compris de la vitamine B12, et du folate dans les globules rouges et le sérum, doivent être envisagés.

Dépistage prénatal, diagnostic et intervention

Un diagnostic prénatal des ATN est-il possible?

Le diagnostic prénatal des ATN et d'autres anomalies congénitales graves est possible au moyen des tests de dépistage offerts aux femmes enceintes. Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine sérique maternelle (AFPSM) permet de détecter de 85 % à 90 % des ATN. Lorsqu'il est combiné à une échographie foetale pratiquée durant le deuxième trimestre, il permet de détecter presque tous les cas d'anencéphalie, et 95 % environ des cas de spina-bifida. Les ATN les plus difficiles à détecter sont les petits méningocèles et lipoméningocèles de la région sacrée; la fiabilité de l'échographie et du dosage de l'AFPSM diminue significativement lorsque les lésions sont recouvertes de peau.

Bien que les femmes aient accès au dépistage prénatal des anomalies congénitales dans bon nombre de provinces et territoires, il ne s'agit pas la plupart du temps de programmes organisés. Toutes les femmes qui désirent bénéficier d'un service de dépistage prénatal des anomalies congénitales devraient y avoir accès, peu importe leur région géographique ou leur revenu. L'identification des ATN durant la période prénatale comporte entre autres avantages la possibilité de se préparer sur le plan affectif et logistique à l'accouchement d'un enfant atteint, d'interrompre une grossesse pathologique et, à l'avenir, d'accroître les chances de traitement *in utero* (voir ci-dessous).

Il est difficile pour un couple de prendre la décision de poursuivre ou non une grossesse lorsqu'une ATN est détectée. De toute évidence, de nombreux facteurs influent sur cette décision. Il est essentiel

que toutes les grossesses assorties d'une anomalie foetale soient évaluées par des spécialistes en périnatalogie et en génétique et que les couples reçoivent un counselling adéquat avant de prendre une décision concernant la grossesse.

Comment traiter une grossesse et l'accouchement d'un foetus chez lequel un diagnostic prénatal a indiqué la présence d'une ATN ou autre anomalie congénitale?

On recommande d'adresser la patiente à un centre de diagnostic pour les grossesses à haut risque qui dispose de services de périnatalogie, de génétique médicale et des ressources dans d'autres spécialités. Il est essentiel de préciser les anomalies de structure à l'aide de techniques échographiques de pointe et d'autres examens prénatals pour confirmer les résultats échographiques préliminaires.

Dans la plupart des grossesses où le foetus est atteint d'une ATN, l'évaluation et l'accouchement sont effectués par un obstétricien ou un spécialiste en périnatalogie dans un centre médical qui peut offrir des services de néonatalogie et de consultation et de traitement chirurgicaux des nouveau-nés. Un des problèmes obstétricaux possibles est la présence d'une ventriculomégalie attribuable à une malformation d'Arnold-Chiari, laquelle peut poser des difficultés sur le plan pratique. La controverse subsiste quant à l'utilité d'avoir recours à la césarienne pour réduire le risque de rupture du sac dans les cas de méningocèle ou d'encéphalocèle, ce qui causerait d'autres atteintes neurologiques.

À l'heure actuelle, dans plusieurs centres aux États-Unis, on pratique à titre expérimental une chirurgie *in utero* chez les foetus présentant un spina-bifida ou des hernies diaphragmatiques. On ignore encore pour le moment si cette intervention aura ou non des effets bénéfiques à long terme, tant sur le plan des complications maternelles que des résultats thérapeutiques chez le nouveau-né.

Quelles mesures sont prises pour surveiller les résultats des programmes de dépistage et de diagnostic prénatals?

Des activités de contrôle de la qualité sont intégrées dans tous les programmes de diagnostic prénatal au Canada. À moins que les parents refusent, tous les foetus avortés font l'objet d'une évaluation des pathologies embryofœtales. Les études de morbidité et de mortalité évaluent le rendement des programmes de dépistage prénatal. Ces programmes comportent certaines limites en ce qu'ils se fient aux médecins accoucheurs et aux spécialistes pour la communication aux programmes prénatals de rapports sur le devenir des enfants nés à terme. Il n'existe aucun mécanisme pour vérifier l'issue des grossesses lorsque les tests de dépistage prénatal sont normaux. Une collaboration entre les services de génétique prénatale, d'obstétrique prénatale et d'autres services connexes contribuerait à améliorer la surveillance des effets des programmes de dépistage et de diagnostic prénatals.

À l'échelle nationale, le Système canadien de surveillance des anomalies congénitales (SCSAC) surveille la prévalence des ano-

malies congénitales chez les enfants nés vivants et les mort-nés, à l'aide des données d'hospitalisation et des données de l'Alberta Congenital Anomalies Surveillance System (ACASS)¹⁹. Le SCSAC n'enregistre pas les anomalies congénitales chez les fœtus dont la durée de gestation est inférieure

à 20 semaines. À l'échelle provinciale-territoriale, seule l'Alberta présente des rapports réguliers et systématiques sur ces anomalies⁵¹. Il faut donc déployer des efforts spéciaux pour établir l'impact national de la prévention secondaire des ATN grâce à leur détection au moyen d'un do-

sage de l'AFPSM et d'une échographie fœtale menant à une interruption sélective de la grossesse.

Innocuité

L'acide folique est-il sûr?

L'acide folique pose peu de problème d'innocuité. Tout comme la vitamine C, il est hydrosoluble et les quantités excessives sont excrétées dans l'urine, ce qui contribue à limiter sa toxicité. Néanmoins, il ne faudrait pas dépasser inutilement les doses recommandées.

Le principal problème en ce qui concerne la population en général est l'effet de l'acide folique sur une carence non diagnostiquée en vitamine B12. Un apport maximal tolérable de 1 mg par jour a donc été établi pour l'acide folique provenant de suppléments ou d'aliments enrichis⁵². Une ordonnance est exigée pour les suppléments d'acide folique dont la dose est supérieure à 1 mg par jour de façon à s'assurer que le bilan en vitamine B12 de chaque patiente est évalué par un médecin.

L'acide folique peut nuire au métabolisme des médicaments, notamment des anticonvulsivants, des anticancéreux qui agissent sur le métabolisme de l'acide folique, des contraceptifs oraux et autres.

Comment identifier les patientes qui peuvent souffrir d'une carence en vitamine B12?

Au nombre des symptômes cliniques de la carence en vitamine B12 figurent la fatigue, la fatigabilité, un malaise chronique, une glossalgie, une démarche ataxique, particulièrement dans l'obscurité, et un engourdissement des doigts. On devrait rechercher la présence d'une carence en B12 chez les patientes qui présentent des signes de rougeur et de fissure de la langue, de neuropathie périphérique, d'ataxie, une pâleur et d'autres signes d'anémie.

Une des craintes que soulève le fait de recommander l'administration de suppléments quotidiens d'acide folique, en particulier de doses dépassant 1,0 mg/jour, est la possibilité qu'il existe une carence non détectée en vitamine B12. L'acide folique peut masquer une carence en vitamine B12 en corrigeant les changements associés à l'anémie mégaloblastique qu'il est normalement possible d'identifier à partir de la batterie courante de tests hématologiques, mais il ne peut prévenir les complications neurologiques de cette carence. On craint de plus que de fortes doses d'acide folique puissent déclencher ou exacerber les symptômes neurologiques de la carence en vitamine B12.

Tout médecin prudent doit tenir compte de la possibilité d'une carence en vitamine B12. Des interrogatoires alimentaires systématiques peuvent aider à repérer les personnes qui sont végétariennes et celles qui ne consomment pas de fruits, de légumes ni de foie. Il faut se montrer particulièrement vigilant afin d'identifier les personnes qui souffrent d'une anémie pernicieuse occulte, d'une sprue coeliaque et de troubles connexes. Les entéropathies inflammatoires, le diabète sucré, les courts-circuits digestifs pour le traitement de l'obésité, etc. sont tous des états qui entraînent un risque de carence en vitamine B12.

Il faut rechercher la présence d'une carence en vitamine B12 chez toutes les femmes auxquelles on prescrit de fortes doses d'acide folique (> 1,0 mg/jour). La recherche d'une carence en vitamine B12 doit également être effectuée chez toutes les femmes qui prennent des doses de suppléments d'acide folique inférieures à 1,0 mg/jour mais pas de multivitamines contenant de la vitamine B12 et qui sont végétariennes, présentent des problèmes de santé limitant l'absorption de microéléments ou souffrent d'autres problèmes connexes.

Devrais-je savoir autre chose?

Oui. La science ne cesse d'évoluer, tout comme notre connaissance des anomalies congénitales, notamment de la prévention des ATN. Le présent document d'information devra éventuellement être révisé pour tenir compte des nouvelles données de recherche. Par exemple, plusieurs initiatives ont été entreprises pour évaluer l'effet de l'enrichissement des aliments en acide folique. Aux États-Unis, une étude récente a montré que la prévalence des ATN dans ce pays avait chuté de 19 % à la suite de l'introduction d'un programme d'enrichissement similaire à celui implanté au Canada⁵³.

Des chercheurs ont étudié le lien entre l'administration de suppléments d'acide fo-

lique durant la période périconceptionnelle et l'incidence de naissances multiples^{54,55}. Pour le moment, les données à l'appui d'un lien entre l'augmentation de la consommation d'acide folique et la hausse du nombre de grossesses gémellaires ne sont pas concluantes. À cause des différences dans la fréquence de jumeaux selon la population, il se peut cependant que la consommation d'acide folique influe sur la proportion de jumeaux dans les populations dont le taux de gémellité est déjà plus élevé, comme les Afro-Américains, par rapport à d'autres populations comme les Chinois, où le taux de gémellité est beaucoup plus faible. Il faut se rappeler que les ATN sont plus fréquentes

dans les grossesses gémellaires, en particulier dans le cas de jumeaux monozygotes, que dans les grossesses uniques, peu importe la consommation d'acide folique¹².

Le Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales (RCSAC) est une initiative récente qui vise à améliorer la surveillance des anomalies congénitales dans la population, y compris des anomalies fœtales. Le réseau, qui est dirigé par un groupe consultatif d'experts en génétique, en épidémiologie et dans des disciplines connexes, supervisera l'élaboration de normes et de lignes directrices pour la collecte de données sur les anomalies congénitales au Canada.

1. Oakley GP Jr. *Folic acid preventable spina bifida and anencephaly*. JAMA 1993;269:1292-93.
2. Pearce HR, Smith NA, Fox EF, Bingham JS. *Periconceptional folic acid: knowledge amongst patients and health care workers in a London teaching hospital*. Bri J Fam Plann 1996;22:20-21.
3. Forman R, Singal N, Perelman V, et coll. *Folic acid and prevention of neural tube defects: a study of Canadian mothers of infants with spina bifida*. Clin Invest Med 1996;19:195-201.
4. Morin VI, Mondor M, Wilson RD. *Knowledge on periconceptional use of folic acid in women of British Columbia*. Fetal Diagn Ther 2001;16:111-15.
5. Perelman V, Singal N, Einarson A, et coll. *Knowledge and practice by Canadian family physicians regarding periconceptional folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects*. Can J Clin Pharmacol 1996;3:145-8.
6. Koren G. *Periconception folic acid supplementation*. Can Fam Physician 1997;43:851-52.
7. Gallup Poll. Gallup Organization/March of Dimes: *Preparing for pregnancy II*. March of Dimes, Birth Defects Foundation, 1997.
8. Santé Canada. *Rapport sommaire : Atelier national sur la prévention primaire des anomalies du tube neural*. décembre 1995. À <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/brch/reprod.html>
9. Santé Canada. *Nutrition pour grossesse en santé : lignes directrices nationales à l'intention des femmes en âge de procréer*. Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1999.
10. Santé Canada. *Guide alimentaire canadien pour manger sainement*. À <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/nutrition/pube/foodguid/eguide2.html>.
11. Wilson RD, Van Allen MI. *The use of folic acid for prevention of neural tube defects*. J Soc Obstet Gynaecol Can 1993;15 (March suppl):41-6.
12. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, et coll. *Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects*. Can Med Assoc J 1993;149:1239-43.
13. Canadian Paediatric Society (CPS) Statement. *Periconceptional use of folic acid for reduction of the risk of neural tube defects*. Paediatr Child Health 1997;2:152-54.
14. CTFPHE (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination). *Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects*. Can Med Assoc J 1994;151:159-66.
15. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Sauve R, Rusen ID, Wen SW for the Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada*. JAMA 2002 (sous presse).
16. Société canadienne de pédiatrie (SCP) Énoncé. *The child with multiple impairments*. Paediatr Child Health 2000;5:397-402.
17. Shurtleff DB, Luthy DA, Nyberg DA, et coll. *Meningomyelocele: management in utero and post natum*. Ciba Found Symp 1994;181:270-86.
18. Little J, Elwood JM, éd. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol 20 of *Monograph in Epidemiology and Biostatistics*. Oxford, Angleterre : Oxford University Press, 1992.
19. Santé Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada, 2000*. Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2000.
20. Baird PA. *Neural tube defects in the Sikhs*. Am J Med Genet 1983;16:49-56.
21. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA et coll. *Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects*. Am J Hum Genet 1988;43:827-37.
22. Chambers K, Popkin J, Arnold W, et coll. *Neural tube defects in British Columbia*. Lancet 1994;343:489-90.
23. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et coll. *Preventing neural-tube defects with folic acid in China*. N Engl J Med 1999;341:1485-90.
24. Hunt GM. *The median survival time in open spina bifida*. Dev Med Child Neurol 1997;39:568.
25. Cochrane DD, Wilson RD, Steinbok P, et coll. *Prenatal spinal evaluation and functional outcome of patients born with myelomeningocele: information for improved prenatal counselling and outcome prediction*. Fetal Diagn Ther 1996;11:159-68.
26. Zurmohle UM, Homann T, Schroeter C et coll. *Psychosocial adjustment of children with spina bifida*. J Child Neurol 1998;13(2):64-70.
27. Date I, Yagyu Y, Asari S, Ohmoto T. *Long-term outcome in surgically treated spina bifida cystica*. Surg Neurol 1993;40:471-5.
28. Rauen KK, Aubert EJ. *A brighter future for adults who have myelomeningocele – one form of spina bifida*. Orthop Nurs 1992;11(3):16-26.
29. Tosi LL, Detsky AS, Roye DP, Morden ML. *When does mass screening for open neural tube defects in low-risk pregnancies result in cost savings?* Can Med Assoc J 1987;136:255-65.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Economic burden of spina bifida – United States 1980–1990*. MMWR 1989;38:2664-67.
31. Waltzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. *Estimates of the economic costs of birth defects*. Inquiry 1994;31:88-205.
32. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, et coll. *Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects*. Am J Public Health 1998;88:1674-80.
33. Czeizel AE. *Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation*. Am J Med Genet 1996;62:179-83.
34. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, et coll. *Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring*. Am J Med Genet 1995;59:536-45.
35. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. *Medical progress: neural-tube defects*. N Engl J Med 1999;341:1509-19.
36. Li D-K, Daling JR, Mueller BA. *Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies*. Epidemiology 1995;6:212-18.
37. Hayes C, Werler MM, Willett WC, et coll. *Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts*. Am J Epidemiol 1996;143:1229-34.
38. Tolarova M, Harris J. *Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins*. Teratology 1995;51:71-8.
39. Willett WC and Stampfer MJ. *What vitamins should I be taking, doctor?* N Engl J Med 2001;345:1819-24.

40. Bailey LB, Moyers S, Gregory JF III. Folate, Chapter 21, in Present Knowledge in Nutrition, 8^e édition, éds. BA Bowman and RM Russell, Washington, DC: ILSI Press, 2001.
41. Teratology Society. *Teratology Society position paper: recommendations for vitamin use during pregnancy*. Teratology 1987;35:269-75.
42. Lindenbaum J, Irwin H, Rosenberg, Peter WF, Wilson, Sally P, Stabler, and Robert H. Allen. *Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population*, Am J Clin Nutr 1994;60:2-11.
43. Santé Canada. *Les soins à la mère et au nouveau-né dans une perspective familiale : lignes directrices nationales, 4^e édition*. Ottawa : Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2000.
44. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. *Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study*. Pediatrics 1990;85:1-9.
45. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. *Prepregnant weight in relation to risk of occurrent neural tube defects*. JAMA 1996;275:1089-92.
46. Watkins ML, Scanlon KS, Mulinare J, Khoury MJ. *Is maternal obesity a risk factor for anencephaly and spina bifida?* Epidemiology 1996;7:507-12.
47. Waller DK, Mills JL, Simpson JL, et coll. *Are obese women at higher risk for producing malformed offspring?* Am J Obstet Gynecol 1994;170:541-8.
48. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. 1993. *Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects*. Quart J Med 86:703-708.
49. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, et coll. *Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans*. Am J Med Genetics 1993;47:723-43.
50. MRC Vitamin Study Research Group. *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study*. Lancet 1991;338:131-7.
51. Alberta Health and Wellness. *Alberta Congenital Anomalies Surveillance System, 5th report, 1980-98*. Alberta Health and Wellness, December 2001.
52. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Approved draft report on folate, other B vitamins and choline*. Washington, D.C.: Institute of Medicine, National Academy of Sciences, 1998.
53. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong L-Y C. *Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects*. JAMA 2001;285:2981-86.
54. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. *Modeling the potential impact of population-wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiple births*. Brit J Obst Gynaecol 2001;108:937-42.
55. Wang H, Berry BJ, Li Z, Gindler J, Correa A, Wong LY, Wang Y. *Multiple births among women who took folic acid during early pregnancy – Sino-U.S. NTD Project. Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research. 14th Annual Meeting, June 12-13, 2001*. Page 11 (résumé).
56. Laurence KM, James N, Miller MH, et coll. *Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects*. BMJ 1981; 282:1509-11.
57. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, et coll. *Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences*. Lancet 1983;1:1027-31.
58. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. *Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects*. JAMA 1988;260:3141-5.
59. Bower C, Stanley FJ. *Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in western Australia*. Med J Aust 1989;150: 613-9.
60. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, et coll. *The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects*. N Engl J Med 1989;321:430-5.
61. Milunsky A, Jick H, Jick SS, et coll. *Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects*. JAMA 1989;262:2847-52.
62. Vergel RG, Sanchez LR, Herebero BL, et coll. *Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience*. Prenat Diagn 1990;10:149-52.
63. Czeizel AE, Dudas I. *Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. N Engl J Med 1992;327:1832-5.
64. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. *A randomized trial of low-dose folic acid to prevent neural tube defects*. Arch Dis Child 1992;67:1442-46.
65. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. *Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects*. JAMA 1993;269:1257-61.
66. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, et coll. *Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects*. Epidemiology 1995;6:219-26.

Tableau 1. Études épidémiologiques sur le folate/acide folique et de risque d'anomalies du tube neural

Étude	Plan	Sujets	Exposition	Résultats	Commentaires
Laurence et coll., 1981 (56)	Essai comparatif randomisé au Pays de Galles	Femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint d'ATN ^a ; mères qui ont pris un supplément de 4 mg d'acide folique par jour Mères qui n'ont pas pris de supplément mais un placebo	4 mg d'acide folique ou de placebo par jour pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	2 grossesses avec ATN chez 60 femmes ayant reçu un supplément 4 grossesses avec ATN chez 50 femmes ayant reçu un placebo Risque relatif = 0,40, non significatif sur le plan statistique	Réduction du risque de 60 %
Smithells et coll., 1983 (57)	Essai comparatif non randomisé multicentrique au R.-U.	Femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint d'ATN Mères ayant reçu un supplément de 0,36 mg d'acide folique en plus de multivitamines chaque jour Mères qui n'ont pas reçu de supplément	0,36 mg d'acide folique en plus de multivitamines ou aucun supplément pendant un mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre	3 grossesses avec ATN chez 454 femmes ayant pris un supplément 24 grossesses avec ATN chez 519 femmes n'ayant pas pris de supplément Risque relatif = 0,14, $p < 0,05$	Réduction du risque de 86 %
Mulinare et coll., 1988 (58)	Étude cas/témoins dans l'agglomération urbaine d'Atlanta	Nourrissons atteints d'ATN et nourrissons témoins normaux Femmes enceintes n'ayant jamais eu d'enfant atteint d'ATN	Supplément de multivitamines contenant 0 à 0,8 mg d'acide folique pris pendant au moins un an avant la conception et tout au long du premier trimestre	24 cas d'ATN chez des bébés dont la mère avait pris un supplément et 157 cas chez des nourrissons dont la mère n'avait pas pris de supplément 405 cas normaux chez les nourrissons dont la mère avait pris un supplément et 1 075 cas normaux chez les nourrissons témoins dont la mère n'avait pas pris de supplément Rapport des cotes = 0,40, $p < 0,05$	Réduction du risque de 60 %
Bower et Stanley, 1989 (59)	Étude cas/témoins en Australie-Occidentale	Cas de spina bifida chez des nourrissons et témoins normaux Femmes enceintes n'ayant jamais eu d'enfant atteint d'ATN	Folate alimentaire et supplément de multivitamines pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	77 cas d'ATN et 154 mères témoins dans l'étude. On a comparé le quartile le plus élevé pour le folate avec le quartile le plus bas. Un effet protecteur croissant a été observé du quartile le plus bas au quartile le plus haut. Rapport des cotes = 0,25, $p < 0,05$	Réduction du risque de 75 %
Mills et coll., 1989 (60)	Étude cas/témoins en Californie et en Illinois	Nourrissons atteints d'ATN et nourrissons témoins normaux Femmes enceintes n'ayant jamais eu d'enfant atteint d'ATN	Supplément de multivitamines et de folate contenant jusqu'à 0,8 mg d'acide folique en plus des sources alimentaires pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	89 cas d'ATN chez des nourrissons dont la mère avait pris un supplément et 214 cas chez des nourrissons dont la mère n'avait pas pris de supplément 90 nourrissons normaux dont la mère avait pris un supplément et 196 nourrissons témoins normaux dont la mère n'avait pas pris de supplément Rapport des cotes = 0,91, non significatif sur le plan statistique	Aucun effet protecteur

Tableau 1. Études épidémiologiques sur le folate/acide folique et de risque d'anomalies du tube neural

Étude	Plan	Sujets	Exposition	Résultats	Commentaires
Milunsky et coll., 1989 (61)	Étude prospective de cohorte en Nouvelle-Angleterre	Nourrissons atteints d'ATN et nourrissons témoins normaux Femmes enceintes qui n'ont jamais eu d'enfants atteints d'ATN	Supplément de multivitamines et de folate contenant 0,1 à 1,0 mg d'acide folique en plus des sources alimentaires pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	10 grossesses avec ATN chez 10 713 femmes qui avaient pris des multivitamines en plus du folate 39 grossesses avec ATN chez 11 944 femmes qui avaient pris des multivitamines sans folate Risque relatif = 0,28, $p < 0,05$	Réduction du risque de 72 %
Vergel et coll., 1990 (62)	Essai comparatif non randomisé à Cuba	Femmes enceintes qui ont déjà eu un enfant atteint d'ATN Mères qui ont pris un supplément de 5 mg d'acide folique par jour Mères qui n'ont pas pris de supplément	5 mg d'acide folique ou aucun supplément pendant un mois avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre	0 grossesse avec ATN chez 81 femmes qui avaient pris un supplément 4 grossesses avec ATN chez 114 femmes non traitées Effet protecteur indéterminé, non significatif sur le plan statistique	Effet protecteur complet
MRC Vitamin Study, 1991 (50)	Essai comparatif randomisé multicentrique au Royaume-Uni et en Hongrie	Femmes enceintes qui ont déjà eu un enfant atteint d'ATN Mères qui ont pris un supplément de 4 mg d'acide folique chaque jour Mères qui n'ont pas pris de supplément mais un placebo	4 mg d'acide folique ou un placebo chaque jour pendant au moins un mois avant la conception et tout au long du premier trimestre	6 grossesses avec ATN chez 593 femmes qui avaient pris un supplément 21 grossesses avec ATN chez 602 femmes qui n'avaient pas pris de supplément Risque relatif = 0,28, $p < 0,05$	Réduction du risque de 72 %
Czeizel et Dudas, 1992 (63)	Essai comparatif randomisé en Hongrie	Femmes qui planifient une grossesse Femmes qui ont pris un supplément de 0,8 mg d'acide folique en plus de multivitamines chaque jour Femmes qui n'ont pas pris le supplément mais un supplément d'oligo-éléments	Prise de suppléments pendant au moins un mois avant la conception et jusqu'à la date du début des deuxièmes menstruations manquées	0 grossesse avec ATN chez 2 104 femmes ayant pris un supplément 6 grossesses avec ATN chez 2 052 femmes n'ayant pas pris de supplément Risque relatif = 0,0, $p = 0,029$	Effet protecteur complet
Kirke et coll., 1992 (64)	Essai comparatif randomisé multicentrique en Irlande	Femmes enceintes ayant déjà eu un enfant atteint d'ATN Femmes ayant pris un supplément de 0,36 mg d'acide folique avec ou sans multivitamines chaque jour Femmes n'ayant pas pris le supplément mais plutôt des multivitamines chaque jour sans acide folique	Suppléments pris pendant au moins deux mois avant la conception et jusqu'à la date du début des troisièmes menstruations manquées	0 ATN chez 172 nourrissons/foetus dont la mère avait pris un supplément 1 ATN chez 89 nourrissons/foetus dont la mère n'avait pas pris de supplément Effet protecteur indéterminé, non significatif sur le plan statistique	Essai interrompu prématurément
Werler et coll., 1993 (65)	Étude cas/témoins à Boston, à Philadelphie et à Toronto	Cas d'ATN et témoins avec autres malformations majeures Mères de cas et de témoins	Consommation quotidienne de multivitamines, dans la plupart des cas 0,4 mg d'acide folique, pendant 28 jours avant les dernières menstruations jusqu'à 28 jours après	34 mères de cas d'ATN ayant pris un supplément et 250 n'ayant pas pris de supplément 339 mères témoins ayant pris un supplément et 1 253 n'ayant pas pris de supplément Rapport des cotes ajusté = 0,6 (IC à 95 % = 0,4-0,8)	Réduction du risque de 40 %

Tableau 1. Études épidémiologiques sur le folate/acide folique et de risque d'anomalies du tube neural

Étude	Plan	Sujets	Exposition	Résultats	Commentaires
Shaw et coll., 1995 (66)	Étude cas/témoins en Californie	Cas d'ATN et nourrissons témoins normaux	Toute consommation de vitamines contenant du folate au cours des trois mois précédant la conception	88 mères de cas d'ATN qui avaient pris un supplément et 207 qui n'avaient pas pris de supplément 98 mères témoins qui avaient pris un supplément et 149 qui n'avaient pas pris de supplément Rapport des cotes = 0,65 (intervalle de confiance à 95 % = 0,45-0,94)	Réduction du risque de 35 %
Berry et coll., 1999 (23)	Campagne de santé publique dans deux régions du Chine	Femmes au moment de leur examen prénatal	Un seul supplément contenant 0,4 mg d'acide folique, acheté par les femmes et pris avant les dernières menstruations et jusqu'à la fin du premier trimestre	Région du Nord 13 cas d'ATN chez 13 012 femmes qui avaient pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle 16 cas d'ATN chez 3 318 femmes qui n'avaient pas pris d'acide folique Risque relatif = 0,21 (intervalle de confiance à 95 % = 0,10-0,43)	Réduction du risque de 79 %
				Région du Sud 34 cas d'ATN chez 58 638 femmes qui avaient pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle 28 cas d'ATN chez 28 265 femmes qui n'avaient pas pris d'acide folique Risque relatif = 0,59 (intervalle de confiance à 95 % = 0,36-0,97)	Réduction du risque de 41 %

^a ATN = anomalie du tube neural

Source : Adaptation de *Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects*. MMWR 1992;41(No. RR-14):2-3.

Annexe

Sources alimentaires de folate (selon une portion habituelle)

Excellente source (55 mcg ou plus)

fèves, haricots communs, pinto, romains et blancs, fèves de soya cuits
pois chiches, lentilles
épinards, asperges, cuits
laitue romaine
jus d'orange, jus d'ananas (en boîte)
graines de tournesol

Bonne source (33 mcg ou plus)

haricots de Lima cuits
maïs, germes de haricots
brocoli cuit, petits pois, choux de Bruxelles
betteraves
oranges, melon de miel
framboises, mûres
avocats
arachides rôties à sec
germe de blé

Source (11 mcg ou plus)

feuilles de betterave, patates douces
carottes cuites, pois mange-tout
courge (été ou hiver), rutabaga, chou
haricots verts cuits, noix-cajou, noix
oeufs
fraises, bananes, pamplemousses, cantaloups
pain blanc ou de blé entier
rognons de porc
céréales, petit déjeuner
lait, de toutes sortes

Source : Santé Canada, Fichier canadien sur les éléments nutritifs, 1997.

Tableau tiré de : Santé Canada. *Nutrition pour une grossesse en santé : lignes directrices nationales à l'intention des femmes en âge de procréer*. Ottawa :
Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 1999.

Nota : Bien que la teneur en folate du foie de porc, de boeuf et de poulet soit élevée, elle est également élevée en vitamine A, ce qui nous empêche de le recommander comme source de folate pour les femmes en période périconceptionnelle.