

# L'APPORT EN ACIDE FOLIQUE POUR LA PRÉVENTION DES ANOMALIES DU TUBE NEURAL ET D'AUTRES ANOMALIES CONGÉNITALES

Cette directive a été rédigée par le Comité de génétique et approuvée par le Comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEUR PRINCIPAL

R. Douglas Wilson, MD, FRCSC, Philadelphie (Pennsylvanie)

## COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson, MD, FRCSC (président), Philadelphie (Pennsylvanie)

Gregory Davies, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Valérie Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Gregory Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

Phillip Wyatt, MD, Ph.D., Toronto (Ont.)

David Young, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

## Résumé

**Objectif :** Présenter les connaissances actuelles sur l'usage de l'acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural (ATN) et d'autres anomalies congénitales, afin d'aider les médecins, sages-femmes, infirmières et autres travailleurs de la santé à renseigner les femmes lorsqu'ils offrent des soins de santé au stade de la préconception.

**Options :** La supplémentation en acide folique pose un problème dans la mesure où 50 % des grossesses ne sont pas planifiées et où l'état de santé de la femme pourrait ne pas être optimal.

**Résultats :** Il est prouvé que la supplémentation en acide folique réduit ou minimise le risque de certaines anomalies congénitales.

**Preuves :** Une analyse systématique des publications médicales, notamment des exposés de synthèse et des articles évalués par les pairs, des publications gouvernementales, de la Déclaration de principe de mars 1993 de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, et des déclarations de l'*American College of Obstetrics and Gynecology*, a été faite pour servir de fondement à l'énoncé d'une nouvelle directive clinique de la SOGC.

## Key Words

Folic acid, neural tube defect, prevention, myelomeningocele, anencephaly, spina bifida, risk reduction

**Valeurs :** Évalué par les pairs dans le cadre des comités de la Société.

**Avantages, préjudices et coûts :** L'avantage attendu est la réduction des décès et des cas de morbidité grave imputables à des anomalies congénitales. Les préjudices possibles sont minimes. Les coûts pour les patientes sont ceux liés à l'achat de suppléments vitaminiques à prendre quotidiennement et à l'adoption d'un régime alimentaire sain.

## Recommandations :

1. Il faut informer les femmes en âge de procréer des avantages de la supplémentation en acide folique au moment des consultations habituelles (renouvellement des ordonnances de contraceptifs oraux, test de Pap, examen physique annuel), particulièrement lorsque la patiente envisage une grossesse. (III-A)
2. Il faut conseiller aux femmes de suivre le régime alimentaire proposé par le *Guide alimentaire canadien pour manger sainement* (offre des suggestions sur les sources, bonnes ou excellentes, d'acide folique : le brocoli, les épinards, les pois, les choux de Bruxelles, le maïs, les haricots, les lentilles et les oranges). (III-A)
3. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de prendre quotidiennement des multivitamines contenant de 0,4 à 1,0 mg d'acide folique. (II-1A)
4. Les femmes qui prennent des suppléments multivitaminiques contenant de l'acide folique doivent savoir qu'elles ne doivent pas prendre plus d'une dose quotidienne de vitamine, comme précisé sur l'étiquette du produit en question. (II-2A)

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

5. Si une femme présente un risque moyen ou élevé d'ATN (grossesse antérieure affectée par une ATN, antécédents familiaux, diabète insulino-dépendant, traitement contre l'épilepsie au moyen d'acide valproïque ou de carbamazépine), elle doit être informée qu'il lui est conseillé de prendre une forte dose d'acide folique (de 4,0 mg à 5,0 mg par jour). Cette dose doit être prise sous forme d'acide folique seul, et non pas de multivitamines, en raison du risque que comporte un apport excessif en vitamines d'autres types, par exemple la vitamine A. (I-A)
6. Si une femme envisageant une grossesse choisit de prendre 5 mg d'acide folique par jour, elle doit faire l'objet d'une surveillance médicale et de mesures visant à minimiser le risque de carence en vitamine B<sub>12</sub> non diagnostiquée (hypersegmentation des cellules polymorphonucléaires, indices macrocytaires, gros ovalocytes, leucopénie, thrombocytopénie, taux sensiblement élevés de lactico-déshydrogénase, concentration érythrocytaire en folate confirmée). (II-2A)
7. Les signes et les symptômes de carence en vitamine B<sub>12</sub> doivent être évalués avant d'entreprendre une supplémentation en acide folique à des doses supérieures à 1,0 mg. (III-A)
8. Il faut s'informer sur les trois générations précédentes des familles de la femme enceinte et du père biologique, dans le but de savoir s'il existe un risque particulier d'anomalies congénitales (c.-à-d. des anomalies du tube neural, cardiaques, chromosomiques ou génétiques). (III-A)
9. Toute femme nouvellement enceinte devrait être informée de l'existence de tests de dépistage non effractifs et de tests de diagnostic effractifs permettant de détecter la présence d'anomalies congénitales (y compris les ATN) : le « dépistage des trois marqueurs » du sérum maternel, pratiqué entre la 15<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine, l'échographie pratiquée entre la 16<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine, et l'amniocentèse pratiquée après la 15<sup>e</sup> semaine en cas de résultats positifs à un test de dépistage. (I-A)

**Validation :** Ce document est le produit d'une révision d'une directive antérieure et de renseignements fournis par des analyses d'autres rapports de consensus recueillis dans des publications médicales et gouvernementales.

**Parrainé par** la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

J Obstet Gynaecol Can 2003;25(11):966-73.

## **INTRODUCTION**

On estime qu'au moins 5 % des nouveau-nés présentent une anomalie congénitale grave quelconque à la naissance.<sup>1</sup> De ces cinq nouveau-nés sur cent, deux ou trois présenteront des anomalies pouvant être dépistées avant la naissance, au moyen de tests de dépistage non effractifs ou de tests de diagnostic effractifs, ou au moment de la naissance, tandis que les deux autres nouveau-nés présenteront des anomalies de développement ou de fonctionnement qui seront décelées au cours de la première année de vie.<sup>1</sup> L'apport en acide folique avant la conception et pendant les premiers stades de la grossesse joue un rôle dans la prévention des anomalies du tube neural (ATN) et il a été démontré qu'un tel apport était aussi lié à la prévention d'autres anomalies congénitales.<sup>2</sup> Les campagnes de sensibilisation menées par les responsables de la santé publique sur la prévention des anomalies congénitales

ont, jusqu'ici, mis l'accent sur l'importance de l'apport en acide folique pour la prévention des ATN. Cependant, de nombreuses études ont constaté que la prise périconceptionnelle de multivitamines contenant de l'acide folique pouvait réduire le risque d'autres problèmes néonataux, notamment les malformations cardiaques congénitales,<sup>2-5</sup> les anomalies de l'appareil urinaire,<sup>5,6</sup> les fentes oro-faciales,<sup>2,7-9</sup> les anomalies des membres<sup>2</sup> et la sténose du pylore.<sup>3</sup> On estime que jusqu'à 50 % des anomalies de naissance peuvent être prévenues par un apport suffisant en acide folique chez les femmes en âge de concevoir, soit par une consommation suffisante d'aliments enrichis en acide folique ou par la prise de suppléments vitaminiques.<sup>10</sup>

L'objectif de cette mise à jour d'une directive clinique est d'informer les professionnels de la santé des femmes sur les nouvelles connaissances en matière d'utilisation de l'acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. Les niveaux de preuve et la qualité des recommandations appuyant cette directive se fondent sur les critères d'évaluation établis par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique (Tableau 1).<sup>11</sup>

## **MÉTHODES**

Une analyse systématique des publications médicales, notamment des exposés de synthèse et des articles évalués par les pairs, des publications gouvernementales, de la Déclaration de principe de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), intitulée *L'utilisation de l'acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural* et publiée en mars 1993,<sup>12</sup> et des déclarations de l'*American College of Obstetrics and Gynecology*,<sup>13</sup> a été faite, pour servir de fondement à l'énoncé d'une nouvelle directive clinique de la SOGC.

## **RÉSULTATS**

### **ANOMALIES DU TUBE NEURAL**

#### **INCIDENCE ET TRANSMISSION GÉNÉTIQUE**

Les anomalies du tube neural sont de graves anomalies congénitales imputables à un défaut de fermeture, à l'extrémité supérieure ou inférieure du tube neural, au cours de la troisième ou de la quatrième semaine après la conception (du 26<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour).<sup>14</sup> Leur incidence et leur risque de récurrence empirique varient d'une région de l'Amérique du Nord à l'autre (Tableau 2).<sup>10,14-22</sup>

Au Canada, le nombre de cas d'ATN à la naissance a baissé de 11,6 pour 10 000 naissances vivantes, en 1989, à 7,5 pour 10 000 naissances totales (naissances vivantes et morts-nés) en 1997.<sup>23</sup> Les raisons fournies pour expliquer cette baisse du taux d'ATN sont une utilisation accrue du diagnostic prénatal (échographie, dépistage sérique maternel) et de l'interruption de grossesse en présence de résultats positifs, et, peut-être, une

TABLEAU 1 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES <sup>11</sup>	CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS <sup>11</sup>
<p>Les recommandations de ce document ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation des preuves établis par le Rapport du groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.</p> <p>II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.</p> <p>III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de ce document ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

utilisation accrue de suppléments vitaminiques.<sup>23</sup> Le taux d'ATN tend à être plus élevé dans l'Est du Canada que dans l'Ouest.<sup>24,25</sup> Les femmes appartenant à certains groupes ethniques, particulièrement d'origine galloise<sup>26</sup> ou Sikh,<sup>27</sup> ainsi que celles provenant de la Chine septentrionale,<sup>28</sup> présentent

un risque accru d'accoucher d'enfants atteints d'une ATN.<sup>24-28</sup> Nous ne pouvons pas encore dire si ces variations de risque sont attribuables à des prédispositions génétiques, à des habitudes alimentaires de nature culturelle ou à une combinaison de ces facteurs.

L'hérédité multifactorielle<sup>24,29,30</sup> est la cause la plus courante des ATN; cependant, les causes monogéniques, chromosomiques et tératogènes, qui posent des risques spécifiques, n'ont pas encore été étudiées en rapport avec la carence en acide folique ou la supplémentation (Tableau 3).<sup>14</sup> On a examiné la question de la prévalence de l'aneuploïdie et d'autres anomalies de nature anatomique, chez les fœtus présentant un spina bifida ouvert, au moyen des données du réseau des anomalies de naissance de l'État du Utah.<sup>31</sup> Dans 45 des 51 cas de spina bifida ouvert, les résultats chromosomiques étaient connus et six cas (13 %) présentaient une aneuploïdie. D'autres anomalies anatomiques graves étaient présentes dans quatre de ces six cas, notamment des anomalies cardiaques, rénales ou cérébrales, l'omphalocèle ou des fentes labiales bilatérales. Au sein de ce groupe, les cas de spina bifida isolés par échographie présentaient un risque d'aneuploïdie de 4 %.<sup>31</sup>

#### DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le moment du diagnostic prénatal doit être choisi de façon précise et judicieuse lorsque la patiente présente un risque particulier de donner naissance à un enfant atteint d'une ATN.<sup>32-38</sup>

TABLEAU 2 INCIDENCE ET RISQUE DE RÉCURRENCE DES ATN DANS DIVERSES RÉGIONS DU CANADA ET AUX ÉTATS-UNIS <sup>1,10,19-22</sup>		
Région	Incidence (pour 1 000 naissances totales)	Risques de récurrence (%)
Colombie-Britannique	1,6	2,1
Ontario	1,2 (1986) 1,6 (1995) 0,9 (1999)	2,4
Québec	4,0	4,5
Nouvelle-Écosse	2,6 (1991-1997) 1,2 (1998-2000)	
Terre-Neuve	4,0	5,0
États-Unis	1,4-1,6	1,5-3,0
Au Canada	0,75 (1997)	

La supplémentation en acide folique n'élimine pas le risque d'ATN, mais elle le réduit.<sup>39</sup> Chez les femmes présentant un risque de grossesse compliquée par une ATN, on constate souvent les antécédents suivants :

- une grossesse antérieure où le fœtus ou l'enfant présentait une ATN<sup>12,13,37,40</sup>

TABLEAU 3

**ATTEINTES RECONNUES COMME AYANT UN RAPPORT AVEC LES ANOMALIES DU TUBE NEURAL<sup>14\*</sup>**

<b>1. Multifactorielles :</b>	Variants du métabolisme de l'homocystéine (MTHFR)
<b>2. Monogéniques :</b>	AR Syndrome de l'extrémité du corps calleux Syndrome cérébro-costomandibulaire Syndrome de la pancycopénie de Fanconi Syndrome de Fraser Syndrome hydrolethalus Syndrome de Jarcho-Levin Syndrome de Meckel-Gruber AD Syndrome de Waardenburg
<b>3. Chromosomiques :</b>	Syndrome de Miller-Dieker (délétion 17p13.3) Triploïdie Trisomie 9 (mosaïque) Trisomie 13 Trisomie 18
<b>4. Tératogènes :</b>	Spectre d'hyperthermie fœtale Syndrome d'alcoolisme fœtal Syndrome de l'amniotérine/méthotrexate fœtal Rougeole fœtale Syndrome fœtal (épilepsie maternelle : valproate/carbamazépine) Diabète maternel insulino-dépendant (préconception)
<b>5. Causes inconnues :</b>	Séquence de dysplasie caudale Syndrome de Child Séquence d'exstrophie des cloaques Séquences de latéralité Complexe membre-corps de Wall Jumelage homozygote

\*ATN : anomalie du tube neural; MTHFR : 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase; AR : hérédité autosomique récessive; AD : hérédité autosomique dominante.

- des antécédents familiaux d'ATN, remontant à une, à deux ou à trois générations<sup>12,37,40</sup>
- le diabète insulino-dépendant (de type 1)<sup>12,37,40</sup>
- l'épilepsie et la prise d'acide valproïque ou de carbamazépine pour la suppression des crises<sup>12,37,40</sup>
- la prise d'antifoliques (amniotérine, méthotrexate)<sup>12,37,40</sup>

Le diagnostic prénatal non effractiv, pratiqué par échographie et par dépistage sanguin maternel,<sup>38</sup> doit être offert aux femmes entre la 16<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine, et entre la 15<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de gestation, respectivement : il permet de dépister de 95 à 100 % des ATN (anencéphalie : 100 %; spina bifida : 95 %). L'imagerie à ultrasons<sup>41,42</sup> du crâne et l'identification d'une érosion crânienne (signe citron) et d'un encombrement cérébelleux (signe banane), accompagnés d'une légère ventriculomégalie, constitue un diagnostic d'une myéломéningocèle ouverte, même s'il n'est pas facile de déceler une anomalie rachidienne en raison de son niveau, de la position du fœtus ou de l'habitus maternel. Après 15 semaines de grossesse, le diagnostic prénatal effractiv au moyen d'une amniocentèse guidée par échographie, accompagné d'une confirmation de la hausse des concentrations d'alpha-fœtoprotéine et d'acétylcholinestérase du liquide amniotique, peut révéler des lésions ouvertes ou fermées et être utilisé pour évaluer le caryotype fœtal.<sup>38</sup>

**ACIDE FOLIQUE ET PRÉVENTION**

Un document publié en 2002 par Santé Canada,<sup>40</sup> intitulé *Santé avant la grossesse : l'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural – document d'information à l'intention des professionnels de la santé*, déclare que, à en juger par les données obtenues sur les humains, il est clair que l'utilisation périconceptionnelle de suppléments vitaminiques contenant de l'acide folique réduit considérablement le risque de survenue (première grossesse affectée) et de récurrence (grossesses ultérieures affectées) de l'ATN.

Il faut informer les femmes de l'importance de continuer d'avoir un régime alimentaire sain comme recommandé par le *Guide alimentaire canadien pour manger sainement*.<sup>43</sup> Le brocoli, les épinards, les pois, les choux de Bruxelles, le maïs, les lentilles et les oranges constituent de bonnes ou d'excellentes sources d'acide folique.

Un essai randomisé<sup>44</sup> sur la prévention de la survenue primaire de l'ATN a constaté que des suppléments vitaminiques périconceptionnels (12 vitamines comprenant 0,8 mg d'acide folique, 4 minéraux et 3 microconstituants) en réduisaient l'incidence. Des études avec cas témoins avaient déjà obtenu des résultats positifs, mais équivoques, prouvant que les femmes qui prenaient des multivitamines contenant de l'acide folique ou dont le régime alimentaire fournissait de l'acide folique présentaient un risque de produire un enfant atteint d'une ATN inférieur à celui des femmes qui ne prenaient pas de suppléments vitaminiques.<sup>45-49</sup>

Pour ce qui est de la récurrence des ATN, un essai clinique randomisé et à double insu,<sup>39</sup> mené dans 33 centres et portant sur 1 195 grossesses de femmes présentant un risque élevé et ayant accouché, a constaté qu'il y avait eu 72 % moins de cas d'ATN chez les enfants nés de mères ayant pris des suppléments d'acide folique que chez ceux des mères du groupe témoin n'ayant pas eu recours à la supplémentation.<sup>39</sup> Le taux de récurrence est passé de 3,5 à 1 % chez les femmes admises de façon aléatoire dans le groupe devant prendre 4 mg de suppléments d'acide folique avant la conception et pendant les six premières semaines de grossesse. Chez les femmes du groupe prenant des vitamines sans acide folique, les résultats étaient semblables à ceux des femmes n'ayant pas pris de suppléments vitaminiques, où le risque de récurrence était de 3,5 %.

Wald et ses collaborateurs<sup>50</sup> ont étudié l'importance de la dose d'acide folique prise pour maximiser le potentiel déjà connu de cette substance de réduire les risques d'ATN. Cette étude a analysé les données publiées par 13 autres études sur l'effet des suppléments d'acide folique sur les concentrations sériques de folate, ainsi que les résultats d'une vaste étude de cohorte examinant le risque d'ATN selon les concentrations sériques de folate. Les résultats de l'analyse ont indiqué que l'effet préventif de l'acide folique était plus notable chez les femmes présentant de faibles concentrations sériques initiales de folate que chez les femmes présentant d'emblée des concentrations sériques de folate plus élevées. On a aussi utilisé les résultats sur les concentrations sériques de folate pour prédire des observations directes à partir de vastes essais randomisés sur l'effet de la consommation d'aliments enrichis pour la prévention des ATN. Chez les femmes blanches, on s'attend à ce qu'une concentration sérique de folate de 5 ng/ml, soit environ 0,2 mg par jour (taux d'enrichissement à l'acide folique aux États-Unis), réduise l'incidence d'ATN d'environ 20 %.<sup>50</sup> On peut s'attendre à un effet semblable à partir des recommandations britanniques actuelles sur les aliments enrichis qui prévoient un apport de 0,24 mg par jour. Une augmentation de 0,4 mg/jour réduirait le risque d'environ 36 %, alors que 1 mg par jour le ferait diminuer de 57 % et que la prise de comprimés de 5 mg par jour l'abaisserait de 85 %. Wald et ses collaborateurs<sup>50</sup> ont conclu que les taux d'enrichissement à l'acide folique devraient augmenter en conséquence et que les femmes prévoyant concevoir devraient prendre des comprimés de 5 mg d'acide folique par jour plutôt que la dose de 0,4 mg actuellement recommandée. Alors qu'une partie des lettres envoyées au rédacteur, à la suite de la publication du rapport, aient été en faveur de ce concept,<sup>51,52</sup> d'autres invitaient à la prudence.<sup>53</sup> La décision de prescrire une dose quotidienne de 5 mg d'acide folique à une Canadienne envisageant la possibilité de concevoir devrait s'accompagner d'une surveillance médicale, après avoir minimisé le risque d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> non diagnostiquée.

## **SUPPLÉMENTS D'ACIDE FOLIQUE ET ANOMALIES CONGÉNITALES AUTRES QUE LES ANOMALIES DU TUBE NEURAL**

Il a été prouvé que la prise de suppléments d'acide folique était aussi favorable à la prévention d'autres anomalies congénitales telles que les malformations cardiaques congénitales,<sup>2-5</sup> les anomalies de l'appareil urinaire,<sup>5,6</sup> les fentes oro-faciales,<sup>2,7-9</sup> les anomalies des membres<sup>2</sup> et la sténose du pylore.<sup>3</sup> Une synthèse récemment publiée<sup>54</sup> résume les publications récentes sur la prévention des anomalies congénitales au moyen de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique.

## **PRÉJUDICES POTENTIELS IMPUTABLES À UNE CONSOMMATION EXCESSIVE D'ACIDE FOLIQUE**

On ne connaît pas de préjudices évidents, infligés au fœtus ou à la mère,<sup>16-21</sup> imputables à la prise d'acide folique aux doses recommandées de 0,4 à 1,0 mg.<sup>12,13,40</sup> L'acide folique est soluble dans l'eau et les excédents sont éliminés dans l'urine. On ne connaît pas bien les effets d'un apport supérieur en acide folique (c.-à-d., > 1 mg), mais l'un d'eux est la possibilité d'entraver le diagnostic d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>. C'est cette possibilité qui explique la recommandation de considérer que, pour une femme en bonne santé, la prise de 1 mg d'acide folique par jour (soit par des suppléments d'acide folique, soit par des aliments enrichis) constitue la dose maximale.<sup>12,13</sup>

L'acide folique peut masquer une carence en vitamine B<sub>12</sub> en corrigeant les changements d'anémie mésoblastique normalement décelables, mais il n'empêche pas les complications neurologiques que peut provoquer une telle carence. En fait, on a exprimé la possibilité que des doses élevées d'acide folique puissent précipiter ou exacerber les symptômes neurologiques provoqués par une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Les symptômes cliniques de la carence en vitamine B<sub>12</sub> sont : la fatigue, la fatigabilité, des malaises chroniques, la glossalgie, une démarche ataxique et les doigts engourdis.<sup>55</sup> Il faut examiner la possibilité d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> chez les femmes présentant des signes tels que la présence de gerçures rouges sur la langue, la neuropathie périphérique, l'ataxie, la pâleur et d'autres signes d'anémie, ainsi que chez celles qui ont pris une dose d'acide folique supérieure à 1 mg par jour.<sup>55</sup> Parmi les autres caractéristiques hématologiques<sup>55</sup> de la carence en vitamine B<sub>12</sub>, on trouve l'hypersegmentation des cellules polymorphonucléaires, des indices macrocytiques, de gros ovocytes, la leucopénie et la thrombocytopenie. On observe aussi généralement un taux de lactico-déshydrogénase et des concentrations érythrocytaires en folate sensiblement élevés.<sup>55</sup>

L'apport en acide folique produit rarement des réactions allergiques, mais celles-ci peuvent se manifester par un érythème, des éruptions cutanées, des démangeaisons, un malaise général et des bronchospasmes.<sup>56</sup>

## ACIDE FOLIQUE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les concentrations sériques d'acide folique pourraient être affectées par le métabolisme d'autres médicaments, notamment les cytotoxiques, les antiépileptiques, les contraceptifs oraux et d'autres médicaments (Tableau 4).<sup>12,13,40</sup> L'acide folique compte des interactions médicamenteuses connues avec d'autres médicaments souvent utilisés<sup>57</sup> tels que l'association anti-hypertenseur/thiazide, la digoxine, les hormones thyroïdiennes, la tétracycline et les diurétiques thiazidiques.

## VITAMINES ET MINÉRAUX

Des preuves convaincantes démontrent que l'usage de suppléments de multivitamines-multiminéraux contenant une dose quotidienne de 0,4 mg d'acide folique réduit le risque de survenue primaire de l'ATN.<sup>40</sup> Dans les préparations en vente libre, la composition des ingrédients varie grandement. Nous suggérons aux femmes de prendre des multivitamines-multiminéraux contenant de 0,4 à 1,0 mg d'acide folique par dose quotidienne,<sup>40</sup> mais la présence de suppléments de minéraux pourrait *ne pas* être nécessaire étant donné que le risque de carence est faible au Canada.<sup>40</sup> Les suppléments contenant des plantes médicinales et d'autres « ingrédients non médicinaux » devraient être évités puisque leur innocuité n'a pas été étudiée et qu'il n'a pas été prouvé qu'ils comportaient quelque avantage que ce soit.

La vitamine A que contient les multivitamines devrait être sous forme de bêta-carotène plutôt que de rétinol. En effet, un excès quotidien de rétinol (10 000 UI; 3 300 ER) pourrait causer des anomalies congénitales.<sup>58</sup> Pour cette raison, les femmes *ne devraient pas* prendre plus d'une dose par jour, conformément aux indications de l'étiquette du produit en question.

## LES ALIMENTS ENRICHIS À L'ACIDE FOLIQUE

Depuis 1998, dans un effort pour réduire le taux d'ATN, le Canada exige que la farine blanche, les pâtes alimentaires et la semoule de maïs soient enrichies à l'acide folique. On n'a pas encore déterminé à quel point les aliments enrichis avaient un

effet favorable sur la réduction des ATN.<sup>40,59</sup> La dose minimale à utiliser pour produire cet effet favorable n'est pas non plus connue.<sup>40,59</sup>

## CONCLUSION

Il a été prouvé que l'acide folique (absorbé par l'intermédiaire de l'alimentation et d'une supplémentation vitaminique) réduisait ou minimisait certaines anomalies congénitales, notamment les anomalies du tube neural, les malformations cardiaques congénitales, les anomalies de l'appareil urinaire, les fentes orofaciales, les anomalies des membres et la sténose du pylore.<sup>2-9</sup> Il faut recommander aux femmes en âge de procréer de commencer à prendre des suppléments d'acide folique avant la conception. La dose indiquée doit être déterminée selon les antécédents et les besoins individuels de la patiente.

## RECOMMANDATIONS

- 1. Il faut informer les femmes en âge de procréer des avantages de la supplémentation en acide folique au moment des consultations habituelles (renouvellement des ordonnances de contraceptifs oraux, test de Pap, examen physique annuel), particulièrement lorsque la patiente envisage une grossesse. (III-A)**
- 2. Il faut conseiller aux femmes de suivre le régime alimentaire proposé par le *Guide alimentaire canadien pour manger sainement* (offre des suggestions sur les sources, bonnes ou excellentes, d'acide folique : le brocoli, les épinards, les pois, les choux de Bruxelles, le maïs, les haricots, les lentilles et les oranges). (III-A)**
- 3. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de prendre quotidiennement des multivitamines contenant de 0,4 à 1,0 mg d'acide folique. (II-1A)**
- 4. Les femmes qui prennent des suppléments multivitaminiques contenant de l'acide folique doivent savoir qu'elles *ne doivent pas* prendre plus d'une dose quotidienne de vitamine, comme précisé sur l'étiquette du produit en question. (II-2A)**

TABLEAU 4

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET ACIDE FOLIQUE<sup>12,13,40,57</sup>

Médicaments	Effet	Mécanisme	Importance
Chloramphénicol	Réduction de l'effet de l'acide folique	Interférence avec la maturation érythrocytaire	Prudence
Phénobarbital, phénytoïne, primidone	Réduction des taux d'acide folique	Métabolisme de l'acide folique accru	Prudence
Phénytoïne	Perte de la maîtrise des crises; taux de phénytoïne réduits	Métabolisme de la phénytoïne accru	Surveiller les taux de phénytoïne
Sulfasalazine	Taux d'acide folique réduits	Absorption entravée	Prudence

5. Si une femme présente un risque moyen ou élevé d'ATN (grossesse antérieure affectée par une ATN, antécédents familiaux, diabète insulino-dépendant, traitement contre l'épilepsie au moyen d'acide valproïque ou de carbamazépine), elle doit être informée qu'il lui est conseillé de prendre une forte dose d'acide folique (de 4,0 mg à 5,0 mg par jour). Cette dose doit être prise sous forme d'acide folique *seul*, et non pas de multivitamines, en raison du risque que comporte un apport excessif en vitamines d'autres types, par exemple la vitamine A. (I-A)
6. Si une femme envisageant une grossesse choisit de prendre 5 mg d'acide folique par jour, elle doit faire l'objet d'une surveillance médicale et de mesures visant à minimiser le risque de carence en vitamine B<sub>12</sub> non diagnostiquée (hypersegmentation des cellules polymorphonucléaires, indices macrocytiques, gros ovocytes, leucopénie, thrombocytopenie, taux sensiblement élevés de lactico-déshydrogénase, concentration érythrocytaire en folate confirmée). (II-2A)
7. Les signes et les symptômes de carence en vitamine B<sub>12</sub> doivent être évalués avant d'entreprendre une supplémentation en acide folique à des doses supérieures à 1,0 mg. (III-A)
8. Il faut s'informer sur les trois générations précédentes des familles de la femme enceinte et du père biologique, dans le but de savoir s'il existe un risque particulier d'anomalies congénitales (c.-à-d. des anomalies du tube neural, cardiaques, chromosomiques ou génétiques). (III-A)
9. Toute femme nouvellement enceinte devrait être informée de l'existence de tests de dépistage non effractifs et de tests de diagnostic effractifs permettant de déceler la présence d'anomalies congénitales (y compris les ATN) : le « dépistage des trois marqueurs » du sérum maternel, pratiqué entre la 15<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine, l'échographie pratiquée entre la 16<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine, et l'amniocentèse pratiquée après la 15<sup>e</sup> semaine en cas de résultats positifs à un test de dépistage. (I-A)

## RÉFÉRENCES

1. Kohut R, Rusen ID. Congenital anomalies in Canada. Health Canada: a perinatal health report 2002. Ottawa: Ministry of Public Works and Government Services Canada; 2002.
2. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993;306:1645-8.
3. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. 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.
4. Botto LD, Khoury MJ, Mulinaro J, Erickson JD. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 1996;98:911-7.
5. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996;62:179-83.
6. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995;6:212-8.
7. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 1996;143:1229-34.
8. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995;345:393-6.
9. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995;51:71-8.
10. Hall JG. Folic acid: the opportunity that still exists. *Can Med Assoc J* 2000;162:1571-2.
11. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Ottawa: Canada Communication Group; 1994. p. xxxvii.
12. Comité de génétique de la SOGC. Recommandations concernant l'utilisation de l'acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural. Déclaration de principe de la SOGC. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1993;15(Suppl March 1993):76-9.
13. Maternal serum screening. American College of Obstetrics and Gynecology Educational Bulletin 1996;228:603-11.
14. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 608.
15. Trimble BK, Baird PA. Congenital anomalies of the central nervous system. Incidence in British Columbia 1952-1972. *Teratology* 1978;1743-9.
16. Hunter AGV. Neural tube defects in eastern Ontario and western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet* 1984;19:45-63.
17. Frecker M, Fraser FC. Epidemiological studies of neural tube defects in Newfoundland. *Teratology* 1987;36:355-61.
18. Dallaire L, Melancon SB, Potier M, Mathieu M-P, Ducharme G. Date of conception and prevention of neural tube defects. *Clinical Genetics* 1984;26:304-7.
19. McBride ML. Sib risks of anencephaly and spina bifida in British Columbia. *Am J Med Genet* 1979;3:377-87.
20. Dallaire L, Michaud J, Melancon SB, Potier M, Lambert M, Mitchell G, et al. Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy: their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 1991;11:629-35.
21. Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. *Can Med Assoc J* 2002;167(3):237-40.
22. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Can Med Assoc J* 2002;167(3):241-5.
23. Health Canada. Canadian perinatal health report 2000. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2000.
24. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W, et al. Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 1988;43:827-37.
25. Chambers K, Popkin J, Arnold W, Irwin B, Hall JG. Neural tube defects in British Columbia. *Lancet* 1994;343:489-90.
26. Little J, Elwood JM, editors. Epidemiology and control of neural tube defects. Vol 20. In: Monograph in epidemiology and biostatistics. Oxford: Oxford University Press; 1992.
27. Baird PA. Neural tube defects in the Sikhs. *Am J Med Genet* 1983;16:49-56.
28. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Mulinaro J, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
29. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins LA. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976;294:365-9.

30. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982;115:538-48.
31. Babcook CJ, Ball RH, Feldkamp ML. Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses with open spina bifida: population based study in Utah. *J Ultrasound Med* 2000;19:619-23.
32. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes CB. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 1988;318:671-6.
33. Martin RH, Nimrod C. Crohn's disease, folic acid, and neural tube defects (NTD). *Br Med J* 1984;289:228.
34. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen updates: valproic acid. *Teratology* 1987;35:465-73.
35. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:674-7.
36. Warkany J. Amniopterin and methotrexate: folic acid deficiency. *Teratology* 1978;17:353-8.
37. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT, et al. Membres du comité de génétique de la SOGC, Membres du comité de diagnostic prénatal du CCGM. Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Indications génétiques pour un diagnostic prénatal. Directives cliniques de la SOGC, No 105, juin 2001. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001;23(6):532-9.
38. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT, et al. Membres du comité de génétique de la SOGC, Membres du comité de diagnostic prénatal du CCGM. Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Techniques de diagnostic prénatal. Directives cliniques de la SOGC, N° 105, juillet 2001. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23(7):625-34.
39. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
40. Van Allen MI, McCourt C, Lee NS. Preconception health: folic acid for the primary prevention of neural tube defects. A resource document for health professionals, 2002. Ottawa: Ontario Minister of Public Works and Government Services Canada; 2000.
41. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Fetal face and central nervous system. In: Jaffe R, Bue TH, editors. *Textbook of fetal ultrasound*. New York: Parthenon; 1999. p. 109-11.
42. Pilu G, Hobbins JC. Sonography of fetal cerebrospinal anomalies. *Prenat Diagn* 2002;22:321-30.
43. Health Canada. Canada's Food Guide to Healthy Eating. Available on-line at <[www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/onpp-bppn/food\\_guide\\_rainbow\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/onpp-bppn/food_guide_rainbow_e.html)>. Accessed August 27, 2003.
44. Czeizel AE, Dudas L. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
45. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptual use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 1988;260:3141-5.
46. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, et al. The absence of a relation between the periconceptual use of vitamins and neural-tube defects. *N Engl J Med* 1989;321:430.
47. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 1989;262:2847-52.
48. Morbidity and Mortality Weekly Report. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects - 1983-1991. *MMWR* 1991;40:513-6.
49. 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;150:613-8.
50. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
51. Davis RE. Effects of folic acid [letter]. *Lancet* 2002;359:2038-9.
52. Abramsky L, Noble J. Effects of folic acid [letter]. *Lancet* 2002;359:2039.
53. Reynolds E. Effects of folic acid [letter]. *Lancet* 2002;359:2039-40.
54. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Lougheed J, Walker MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptual folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(2):115-21.
55. Duffy TP. Hematologic aspects of pregnancy. In: Barrow GN, Duffy TP, editors. *Medical complications during pregnancy*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 82-3.
56. Leatham AM, editor. *Drug information reference*, second edition. British Columbia Drug and Poison Information Centre; 1984.
57. ePocrates Rx Pro [software program]. Version 6. San Mateo (CA): ePocrates, Inc.; 2003.
58. Teratology Society. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin use during pregnancy. *Teratology* 1987;35:269-75.
59. Kadir RA, Economides DL. Neural tube defects and periconceptual folic acid. *Can Med Assoc J* 2002;167(3):255-6.