

Supplémentation préconceptionnelle en vitamines / acide folique 2007 : Utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales

La présente directive clinique a été rédigée par le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le programme Motherisk, *Hospital for Sick Children Toronto*, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEUR PRINCIPAL

R. Douglas Wilson, MD, Philadelphie (PA)

COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson, MD, MSC (président), Philadelphie (PA)

Valérie Désilets, MD, Montréal (Québec)

Philip Wyatt, MD, PhD, Toronto (Ont.)

Sylvie Langlois, MD, Vancouver (C.-B.)

Alain Gagnon, MD, Vancouver (C.-B.)

Victoria Allen, MD, MSC, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Jo-Ann Johnson MD, Calgary (Alb.)

François Audibert, MD, Montréal (Québec)

Jo-Ann Brock, MD, Halifax (N.-É.)

MOTHERISK

Gideon Koren, MD, Toronto (Ont.)

Ingrid Goh, BSc, Toronto (Ont.)

Patricia Nguyen, BSc, HBS, Toronto (Ont.)

Bhushan Kapur, PhD, Toronto (Ont.)

Mots clés : Folic acid, neural tube defect, prevention, spina bifida, risk reduction, multivitamin, preconception, birth defects

Résumé

Objectif : Offrir des renseignements au sujet de l'utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales, et ce, de façon à ce que les médecins, les sages-femmes, les infirmières et les autres travailleurs de la santé puissent contribuer aux efforts de sensibilisation des patientes au cours de la phase préconception.

Option : La supplémentation en acide folique et en vitamines s'avère problématique, puisque 50 % des grossesses ne sont pas planifiées; ainsi, l'état de santé des femmes peut ne pas être optimal au moment de la conception.

Issues : L'utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, a été associée à une baisse de la fréquence de certaines anomalies congénitales.

Résultats : Des recherches ont été menées dans Medline, PubMed et la base de données Cochrane afin d'en tirer les articles de langue anglaise pertinents, publiés entre 1985 et 2007. La déclaration de principe précédente (novembre 1993) de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et les déclarations de l'*American College of Obstetrics and Gynecology* et du Collège canadien de généticiens médicaux ont également été analysées dans le cadre de l'élaboration de la présente directive clinique.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Avantages, désavantages et coûts : La promotion de l'utilisation d'acide folique et d'un supplément multivitaminique chez les femmes en âge de procréer entraînera la diminution de l'incidence des anomalies congénitales. Les coûts sont ceux qui sont associés à une supplémentation vitaminique quotidienne et à l'adoption d'un régime alimentaire sain.

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'un mode de traitement exclusif 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 de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Recommandations

1. Les femmes en âge de procréer devraient être avisées des avantages de l'utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, dans le cadre de leurs consultations de maintien de la santé (renouvellement d'ordonnance de contraceptifs, test de Pap, examen annuel), particulièrement lorsqu'une grossesse est envisagée. (III-A)
2. Les femmes devraient être avisées de maintenir un régime alimentaire sain, conformément aux recommandations du document « Bien manger avec le guide alimentaire canadien » (Santé Canada). Parmi les aliments contenant des sources (allant d'excellentes à bonnes) d'acide folique, on trouve les céréales enrichies, les épinards, les lentilles, les pois chiches, les asperges, le brocoli, les pois, les choux de Bruxelles, le maïs et les oranges. Cependant, il est peu probable que la seule modification du régime alimentaire permette l'obtention de taux de folate semblables à ceux que permet la supplémentation en folate-multivitamines. (III-A)
3. Les femmes qui prennent des multivitamines contenant de l'acide folique devraient être avisées de **ne pas** prendre plus d'**une dose quotidienne** de supplément vitaminique, conformément aux consignes apparaissant sur l'étiquette du produit. (II-2-A)
4. Les suppléments en acide folique et en multivitamines devraient être largement mis, sans obstacles financiers ou autres, à la disposition des femmes planifiant une grossesse, afin d'assurer un niveau additionnel de supplémentation. (III-B)
5. La supplémentation au moyen de 5 mg d'acide folique ne masquera pas la carence en vitamine B₁₂ (anémie pernicieuse); de plus, la mise en œuvre d'une telle supplémentation ne nécessite pas la tenue d'explorations (examens ou analyses en laboratoire). (II-2-A)
6. La planification de la grossesse +/- l'observance de la supplémentation constitue la stratégie recommandée pour la prévention de la **réurrence** d'une anomalie congénitale (anencéphalie, myéломéningocèle, méningocèle, fente orofaciale, cardiopathie structurelle, anomalie des membres, anomalie des voies urinaires, hydrocéphalie) dont la capacité de diminuer l'incidence de telles anomalies à la suite d'une supplémentation orale en acide folique +/- multivitamines préconception / premier trimestre a été reconnue. Un régime alimentaire à supplémentation en folate, conjointement avec une supplémentation multivitaminique quotidienne additionnelle contenant 5 mg d'acide folique, devrait être adopté au moins trois mois avant la conception et se poursuivre jusqu'à la 10^e-12^e semaine post-conception. À partir de la 12^e semaine suivant la conception et tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4-6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement), la supplémentation devrait prendre la forme de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4-1,0 mg). (I-A)
7. La ou les stratégies recommandées pour la prévention primaire ou la baisse de l'incidence des anomalies congénitales fœtales comprendront un certain nombre d'options ou d'approches de traitement, en fonction de l'âge de la patiente, de son origine ethnique, de l'observance dont elle fait preuve et de son statut en ce qui concerne le risque d'anomalie congénitale génétique.
 - **Option A** : Les patientes ne courant aucun risque personnel en matière de santé, faisant preuve d'une bonne observance et dont la grossesse est planifiée nécessitent un bon régime alimentaire composés d'aliments riches en folate et une supplémentation quotidienne au moyen de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4-1,0 mg) pendant au moins de deux à trois mois avant la conception, ainsi que tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4-6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement). (II-2-A)
 - **Option B** : Les patientes qui courent des risques en matière de santé (dont l'épilepsie, le diabète insulinodépendant, l'obésité [IMC >35 kg/m²], des antécédents familiaux d'anomalie du tube neural, le fait d'appartenir à un groupe ethnique courant des risques élevés [p. ex. Sikh]) nécessitent un apport alimentaire accru en aliments riches en folate et une supplémentation quotidienne (multivitamines contenant 5 mg d'acide folique) débutant au moins trois mois avant la conception et se poursuivant jusqu'à la 10^e-12^e semaine post-conception. À partir de la 12^e semaine suivant la conception et tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4-6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement), la supplémentation devrait prendre la forme de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4-1,0 mg). (II-2-A)
 - **Option C** : Les patientes qui présentent des antécédents de faible observance de la médication, ainsi que d'autres problèmes liés au mode de vie (régime alimentaire variable, aucune utilisation systématique d'un moyen de contraception et abus possible de substances tératogènes [alcool, tabac, consommation de drogues et de médicaments en vente libre à des fins récréatives]) nécessitent des services de counseling au sujet de la prévention des anomalies congénitales et des problèmes de santé au moyen d'une supplémentation en acide folique et en multivitamines. La stratégie faisant appel à une forte dose d'acide folique (5 mg) et à des multivitamines devrait être mise en œuvre, puisqu'il est possible qu'elle permette l'obtention d'un taux sérique de folate GR plus adéquat (compte tenu du caractère probablement irrégulier de l'apport en vitamines / acide folique), tout en n'occasionnant que des risques additionnels minimes pour la santé. (III-B)
8. Le gouvernement fédéral canadien pourrait envisager la mise en œuvre d'un processus d'évaluation du rapport avantages/risques propre à la hausse du niveau national d'enrichissement de la farine à l'acide folique pour qu'il atteigne 300 mg/100 g (niveau actuel : 140 mg/100 g). (III-B)
9. Le gouvernement fédéral canadien pourrait envisager la mise en œuvre d'un processus d'évaluation du rapport avantages/risques propre à l'enrichissement additionnel de la farine au moyen de multivitamines autres que l'acide folique. (III-B)
10. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada explorera la possibilité d'une conférence canadienne de consensus sur l'utilisation d'acide folique et de multivitamines pour la prévention primaire d'anomalies congénitales particulières. Cette conférence solliciterait la participation de représentants du Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales, du Collège canadien de généticiens médicaux, de la Société canadienne de pédiatrie, de Motherisk et de l'industrie pharmaceutique.

ABRÉVIATIONS

AD	Transmission autosomique dominante
AR	Transmission autosomique récessive
ATN	Anomalie du tube neural
ECR	Essai comparatif randomisé
GR	Globule rouge
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
MTHFR	5,10 méthylène-tétrahydrofolate réductase

Validation : Il s'agit de la révision d'une directive clinique déjà publiée; de plus, des données issues d'autres analyses de consensus publiées par des revues médicales et des documents gouvernementaux ont été utilisées.

Commanditaire : La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 29, n° 12, 2007, p. 1014-1026

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
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.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
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.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	I. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹³.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs¹³.

INTRODUCTION

On estime qu'au moins 5 % des enfants naissent en présentant une quelconque anomalie congénitale grave¹; de 2 % à 3 % d'entre eux présenteront des anomalies pouvant être identifiées avant la naissance au moyen d'un test de dépistage non effractif, au moyen d'un test diagnostique effractif ou à la naissance, tandis que les 2 % restants présenteront des anomalies développementales ou fonctionnelles identifiées au cours de la première année de vie¹. L'ingestion d'acide folique avant la conception et pendant les premiers stades de la grossesse joue un rôle dans la prévention des anomalies du tube neural et a été associée à la prévention d'autres anomalies congénitales². L'acide folique contribue à la production et au maintien de nouvelles cellules; il joue un rôle important pendant les périodes de division et de croissance cellulaires rapides (soit les périodes embryonnaires et fœtales). Bien que les initiatives de santé publique visant à accroître la sensibilisation aux anomalies congénitales et à leur prévention aient concentré leurs efforts sur l'apport en acide folique aux fins de la prévention des ATN, plusieurs études ont indiqué que la prise de multivitamines contenant de l'acide folique pen-

dant la période périconceptionnelle peut réduire le risque de voir apparaître d'autres pathologies, telles que les anomalies cardiaques²⁻⁵, les anomalies des voies urinaires^{5,6}, les fentes orofaciales^{2-7,9}, les anomalies des membres² et la sténose du pylore³. On estime que pas moins de la moitié de toutes les anomalies congénitales pourraient être prévenues si les femmes en âge de procréer consommaient une quantité adéquate d'acide folique, que ce soit en mangeant des quantités suffisantes d'aliments enrichis à l'acide folique ou en prenant des suppléments vitaminiques¹⁰⁻¹². La présente mise à jour de la directive clinique a pour objectif d'offrir aux professionnels de la santé des femmes de nouvelles données / de nouveaux renseignements sur l'utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, aux fins de la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. La qualité des résultats signalés dans le cadre de la présente directive clinique a été décrite au moyen des critères d'évaluation des résultats du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1)¹³.

Au cours de l'élaboration de la présente directive clinique, nous avons procédé à l'analyse d'articles soumis à l'examen collégial, de publications gouvernementales (Santé Canada,

Santé avant la grossesse 2002¹⁴; *NIH Clinical Center, Office of Dietary Supplements 2005*¹⁵, de la directive clinique « L'apport en acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales » de 2003 de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)¹⁶ et des déclarations du *American College of Obstetrics and Gynecology*¹⁷ et du Collège canadien de généticiens médicaux¹⁸.

ANOMALIES DU TUBE NEURAL : INCIDENCE ET HÉRÉDITÉ

Les anomalies du tube neural sont de graves anomalies congénitales qui surviennent en raison de l'absence d'une fermeture du tube neural, à son extrémité supérieure ou inférieure, entre la troisième et la quatrième semaine à la suite de la conception (entre le 26^e et le 28^e jour post-conception)¹⁹. L'incidence (0,5–4,0/1 000 naissances) des ATN varie d'une région à l'autre en Amérique du Nord; une incidence décroissante (de 1,58 par 1 000 naissances à 0,86 par 1 000 naissances) est constatée en présence d'une supplémentation en acide folique²⁰. Bien que les risques de récurrence reflètent l'apport génétique au sein des différentes régions, on estime que la prophylaxie à l'acide folique s'accompagne d'un taux de récurrence de 1 %^{1,10,17,20–29}.

Au Canada, le taux de prévalence des ATN à la naissance est passé de 10,0 par 10 000 naissances vivantes en 1991 à 5,8 par 10 000 naissances totales (naissances vivantes et mortinaissances) en 1999²⁸. Parmi les raisons invoquées pour expliquer cette baisse du taux d'ATN, on trouve la hausse du recours à des tests (échographie, dépistage sérique maternel) et à l'interruption de grossesse par la suite, l'enrichissement des aliments à l'acide folique et la hausse du recours à la supplémentation vitaminique²⁸. Au Canada, le taux d'ATN tend à être plus élevé dans l'Est que dans l'Ouest^{30,31}. Les femmes de certains groupes ethniques (dont les femmes celtiques³² et sikhs³³, ainsi que les femmes provenant du Nord de la Chine³⁴) courent un risque accru d'avoir des enfants présentant une ATN^{30–34}. Nous ne savons toujours pas avec certitude si ces risques varient en raison d'une prédisposition génétique, de préférences culturelles quant à l'alimentation ou d'une combinaison de ces facteurs.

Bien que l'hérédité multifactorielle^{30,35,36} soit la cause la plus courante d'ATN, certains des effets particuliers associés aux causes monogéniques, chromosomiques et tératogènes n'ont pas été étudiés conjointement avec la privation ou la supplémentation en acide folique (Tableau 2)¹⁹. La prévalence de l'aneuploïdie et d'autres anomalies anatomiques chez les fœtus présentant un spina bifida ouvert a été analysée au moyen de données issues du *Utah*

*Birth Defect Network*³⁷. Les résultats chromosomiques étaient connus dans 45 des 51 cas de spina bifida ouvert, dont six cas (13 %) d'aneuploïdie. Des anomalies anatomiques majeures additionnelles étaient présentes dans quatre de ces six cas; parmi ces anomalies, on trouvait des anomalies cardiaques, rénales et cervicales, des omphalocèles et des fentes orales bilatérales. Chez les cas de spina bifida isolés par échographie au sein de cette population, un risque d'aneuploïdie de 4 % a été constaté³⁷.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Toutes les femmes enceintes devraient se voir offrir un dépistage systématique des ATN, en fonction d'un échancier particulier et approprié^{38–44}. La supplémentation en acide folique n'éliminera pas le risque d'ATN, mais le réduira⁴⁵. Les femmes courant un risque accru de connaître une grossesse compliquée par des ATN présentent souvent les antécédents suivants :

- un fœtus ou un enfant présentant une ATN, dans le cadre d'une grossesse précédente^{16,17,43,46}
- un membre de la parenté de premier, de deuxième ou de troisième degré présentant une ATN^{16,43,46}
- un diabète maternel préexistant, ainsi qu'un diabète insulinodépendant (type 1)^{16,43,46}
- une épilepsie et l'ingestion d'acide valproïque ou de carbamazépine pour la maîtrise des crises^{16,43,46}
- l'utilisation d'antagonistes de l'acide folique (amniotérine, méthotrexate)^{16,43,46}

Le dépistage diagnostique prénatal non effractif (échographie et dépistage sérique maternel⁴⁴, lesquels devraient être offerts entre la 16^e et la 20^e semaine de gestation et entre la 15^e et la 20^e semaine de gestation, respectivement) permet d'identifier de 95 % à 100 % des ATN (anencéphalie, 100 %; spina bifida, 95 %). L'imagerie par échographie^{47,48} du crâne et l'identification du rétrécissement du diamètre bipariétal (signe du citron) et de défauts de la fosse postérieure traduisant la malformation de Chiari (signe de la banane), conjointement avec une légère ventriculomégalie, permettent l'établissement d'un diagnostic de myéломéningocèle ouverte lorsque, même en présence d'une technique et d'une résolution échographique accrue, une anomalie ne s'avère pas facilement identifiable dans la colonne vertébrale en raison du positionnement fœtal, de l'habitus maternel ou du degré de l'anomalie spinale. Après 15 semaines de grossesse, la tenue d'un dépistage diagnostique prénatal effractif, conjointement avec une amniocentèse guidée par échographie, permet d'évaluer le caryotype fœtal et de mesurer les taux d'alphafœtoprotéine et d'acétylcholinestérase présents dans le liquide amniotique,

Tableau 2 Pathologies reconnues comme étant associées aux anomalies du tube neural¹⁹

1. Multifactorielles	Variantes du métabolisme de l'homocystéine (MTHFR)
2. Monogéniques	AR Syndrome de l'extrémité du corps calleux Syndrome cérébro-costomandibulaire Syndrome de la pancytopenie de Fanconi Syndrome de Fraser Syndrome hydrolethalus Syndrome de Jarcho-Levin Syndrome de Meckel-Gruber AD Syndrome de Waardenburg
3. Chromosomiques	Syndrome de Miller-Dieker (délétion 17p13.3) Tripléidie Trisomie 9 (mosaïque) Trisomie 13 Trisomie 18 Syndrome de CHIL (mutation du gène NSDHL situé sur le locus q28 du chromosome X)
4. Tératogènes	Spectre d'hyperthermie fœtale Syndrome d'alcoolisation fœtale Syndrome de l'amniotérine/méthotrexate fœtal Rougeole fœtale Syndrome fœtal (épilepsie maternelle : valproate/carbamazépine) Diabète maternel préexistant (préconception)
5. Étiologie inconnue	Séquence de dysplasie caudale Séquence d'exstrophie des cloaques Séquences de latéralité Complexe membre-corps de Wall Gémellité monozygotel

et ce, afin d'aider à différencier les lésions ouvertes des lésions fermées⁴⁴.

ACIDE FOLIQUE ET PRÉVENTION

Un document de Santé Canada¹⁴, « Santé avant la grossesse - L'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural 2002 », indique que, selon les données issues d'études chez l'homme, il est clair que l'utilisation périconceptionnelle de suppléments contenant de l'acide folique entraîne une baisse substantielle des risques d'occurrence (première grossesse affectée) et de récurrence (grossesses affectées subséquentes) des anomalies du tube neural. Le document du *National Institute of Health Clinical Center* intitulé *Dietary Supplement Fact Sheet: Folate 2005* contient des données récapitulatives semblables¹⁵.

Les femmes devraient être avisées de la nécessité d'adopter un régime alimentaire sain, conformément aux recommandations du document « Bien manger avec le guide alimentaire canadien » (Santé Canada)⁴⁹. Parmi les sources (bonnes ou excellentes) d'acide folique, on trouve le

brocoli, les épinards, les pois, les choux de Bruxelles, le maïs, les lentilles et les oranges.

Un essai randomisé⁵⁰ visant la prévention de l'occurrence primaire a constaté que la supplémentation vitaminique périconceptionnelle (12 vitamines [dont 0,8 mg d'acide folique], 4 minéraux, 3 oligo-éléments) entraînait une baisse de l'incidence d'une première occurrence d'ATN. Des études cas-témoins précédentes avaient fourni des données favorables ou équivoques selon lesquelles les femmes enceintes qui consommaient des multivitamines ou des aliments contenant de l'acide folique couraient un risque moindre d'occurrence d'ATN que les femmes ne prenant pas de suppléments⁵¹⁻⁵⁵.

En ce qui concerne la prévention de la récurrence des ATN, un essai clinique à double insu randomisé⁴⁵, lequel portait sur 1 195 grossesses entraînant des risques élevés qui étaient parvenues à terme au sein de 33 centres, a indiqué une baisse du nombre de cas d'ATN de 72 % chez la progéniture du groupe « supplémentation en acide folique »,

par comparaison avec la progéniture des témoins qui n'avaient pas consommé une supplémentation en acide folique⁴⁵. Le taux de récurrence est passé de 3,5 % à 1 % chez les femmes ayant été affectées, au hasard, au groupe devant recevoir une supplémentation en acide folique de 4 mg avant la grossesse et pendant les six premières semaines de celle-ci. Les résultats obtenus au sein du groupe prenant des vitamines sans acide folique étaient semblables à ceux que l'on a obtenus au sein du groupe ne consommant pas une supplémentation vitaminique; le risque de récurrence alors constaté était de 3,5 %.

Wald et coll.⁵⁶ ont évalué la posologie d'acide folique requise pour maximiser les avantages déjà connus de celui-ci en matière de prévention des ATN. Leur étude s'est efforcée d'analyser les données publiées issues de 13 études portant sur l'effet de la supplémentation en acide folique sur les concentrations sériques de folate, ainsi que les résultats issus d'une étude de cohorte de grande envergure sur le risque d'ATN en fonction du taux sérique de folate.

De tels résultats prédisent que l'effet préventif est plus important chez les femmes dont le taux sérique de folate est faible que chez celles dont le taux est plus élevé. Les résultats ont également été utilisés pour prédire les observations directes issues d'essais randomisés de grande envergure, ainsi que l'effet de l'enrichissement des aliments. En présence d'un taux sérique de folate typiquement occidental de 5 ng/ml, on est en droit de s'attendre à ce qu'un apport de 0,2 mg/jour (soit le niveau américain d'enrichissement à l'acide folique) entraîne une baisse de l'incidence des ATN de l'ordre d'environ 20 %; on peut s'attendre à ce que la recommandation britannique actuelle en la matière (0,24 mg/jour) exerce un effet semblable. Une hausse de 0,4 mg/jour entraînerait une baisse du risque de l'ordre d'environ 36 %, tandis qu'une hausse de 1 mg/jour entraînerait une baisse de 57 %. La prise quotidienne d'un comprimé de 5 mg entraînerait, quant à elle, une baisse du risque de l'ordre d'environ 85 %⁵⁶.

Wald et coll.⁵⁶ en sont arrivés à la conclusion que les taux d'enrichissement à l'acide folique devraient être haussés en conséquence et que les femmes planifiant une grossesse devraient prendre un comprimé de 5 mg d'acide folique par jour, plutôt que de ne se fier qu'à la recommandation actuelle de 0,4 mg. Bien que certaines des lettres à la rédaction subséquentes aient affirmé leur soutien⁵⁷⁻⁵⁸ envers le concept, d'autres recommandaient la prudence⁵⁹. Cette hausse de la posologie de l'acide folique n'a pas encore été vastement mise en œuvre auprès des populations préconceptionnelles.

Bien que la supplémentation en acide folique entraîne la baisse de l'incidence des ATN⁶⁰⁻⁶⁶, de nouvelles données ontariennes (2006) analysées par Motherisk ont révélé que 40 % des femmes en âge de procréer présentaient des taux de folate GR en deçà de 900 nmol/l et que la moitié d'entre elles (20 %) présentaient des taux en deçà de 700 nmol/l, un taux de 900 nmol/l ou plus s'avérant nécessaire pour l'obtention d'une protection maximale contre les ATN. Compte tenu de ces données, il est possible d'estimer que 200 000 Canadiennes enceintes ne bénéficient que d'une protection sous-optimale contre les ATN chaque année⁶⁷. D'autres chercheurs ont indiqué que les femmes tentant de devenir enceintes parviendront à un taux de 900 nmol/l si elles ont recours à une supplémentation de 0,4 mg d'acide folique⁶⁸. Des données supplémentaires ont indiqué que seulement 28 % des Canadiennes prenaient de l'acide folique ou des multivitamines contenant de l'acide folique et que la supplémentation n'était pas utilisée de la même façon / dans la même mesure au sein de tous les groupes ethniques⁶⁹. D'autres stratégies ont été proposées pour influencer et améliorer le recours à une supplémentation en acide folique⁷⁰⁻⁷².

SUPLÉMENTATION EN ACIDE FOLIQUE ET EN VITAMINES ET ANOMALIES CONGÉNITALES AUTRES QUE LES ANOMALIES DU TUBE NEURAL

Il a été démontré que l'utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, entraînait la baisse de l'incidence d'autres anomalies congénitales, telles que les anomalies cardiaques²⁻⁵, les anomalies des voies urinaires^{5,6}, les fentes orofaciales^{33-35, 73,74}, les anomalies des membres² et la sténose du pylore³.

Une analyse récente s'est penchée sur la littérature publiée au sujet de la prévention des anomalies congénitales au moyen d'une supplémentation préconceptionnelle en acide folique⁷⁵. Une méta-analyse portant sur la supplémentation multivitaminique prénatale contenant de l'acide folique et sur les taux d'anomalies congénitales a constaté une baisse du risque en ce qui concerne les anomalies suivantes :

- ATN (RC cas-témoins, 0,67, [0,58-0,77]; cohorte / ECR, 0,52, [0,39-0,69])
- Anomalies cardiovasculaires (RC cas-témoins, 0,78, [0,67-0,92]; cohorte / ECR, 0,61, [0,40-0,92])
- Anomalies des membres (RC cas-témoins, 0,48, [0,30-0,76]; cohorte / ECR, 0,57, [0,38-0,85])
- Fente palatine (RC cas-témoins, 0,76, [0,62-0,93]; cohorte / ECR, 0,42, [0,06-2,84])
- Fentes orales avec ou sans fente palatine (RC cas-témoins, 0,63, [0,54-0,73]; cohorte / ECR, 0,58, [0,28-1,19])

Tableau 3 Interactions : médicaments et acide folique^{14–17,46,63,84}

Médicaments	Diagnostic	Effet	Mécanisme	Importance
Chloramphénicol	Cancer	Réduction de l'effet de l'acide folique	Interférence avec la maturation érythrocytaire	Prudence
Méthotrexate	Cancer Arthrite	Réduction de l'effet de l'acide folique		
Phénobarbital, phénytoïne, primidone	Épilepsie	Réduction des taux d'acide folique	Métabolisme accru de l'acide folique	Prudence
Phénytoïne	Épilepsie	Perte de la maîtrise des crises; taux de phénytoïne réduits	Métabolisme accru de la phénytoïne	Surveiller les taux de phénytoïne
Sulfasalazine	Maladie de Crohn Colite ulcéreuse	Réduction des taux d'acide folique	Absorption entravée	Prudence
Metformine	Diabète de type II	Effet réduit	Glycémie accrue	Prudence
Triamtérène	Diurétique	_____	_____	Prudence NIH
Barbituriques	Sédation	_____	_____	Prudence NIH

- Anomalies des voies urinaires (RC cas-témoins, 0,48, [0,30–0,76]; cohorte / ECR, 0,68, [0,35–1,31])
- Hydrocéphalie congénitale (RC cas-témoins, 0,37, [0,24–0,56]; cohorte / ECR, 1,54, [0,53–4,50])

Aucun effet n'a été démontré en ce qui concerne la prévention du syndrome de Down, de la sténose du pylore, du cryptorchidisme ou de l'hypospadias⁷⁵. Cette méta-analyse s'est limitée aux études ayant eu recours à la combinaison « multivitamines-acide folique » et a écarté les études n'ayant pas signalé les taux de malformation, ne s'étant centrées que sur l'acide folique et n'ayant pas fait appel à un groupe témoin. D'autres études soutiennent ces associations^{76,77}.

D'autres avantages pédiatriques ont été associés à la supplémentation multivitaminique prénatale prise avant la grossesse et au cours des premiers stades de celle-ci^{78,79}. L'utilisation maternelle prénatale de multivitamines est associée à une baisse du risque de tumeur cervicale pédiatrique (RC, 0,73; [0,60–0,88]), de neuroblastome (0,53; [0,42–0,68]) et de leucémie (TOUTE FORME) (RC 0,61; [0,50–0,74])⁷⁸. Il a été mentionné que l'identité du ou des composants des multivitamines qui conféraient cet effet protecteur demeurait inconnue.

EFFET DE L'ENRICHISSEMENT EN ACIDE FOLIQUE SUR LA MÈRE

Un débat intitulé *Should Folic Acid Be Mandatory*⁸⁰ a récemment été publié. Les tenants du « oui » affirment que l'acide folique offre un avantage manifeste en permettant de prévenir les anomalies du tube neural, que des données substantielles en soutiennent l'innocuité et qu'aucune donnée valable n'indique une possibilité de tort. Les tenants du « non » affirment, quant à eux, qu'il serait souhaitable de poursuivre l'exploration des effets potentiellement cancérigènes de l'exposition à l'acide folique chez les personnes prédisposées, et ce, avant de mettre en œuvre un enrichissement obligatoire. Il n'a pas été démontré que l'acide folique favorisait le cancer du sein⁸¹ ou qu'il permettait de le prévenir⁸². Des études portant sur le cancer de l'ovaire⁸³ laissent entendre (sans pouvoir se fonder sur des données significatives sur le plan statistique) qu'un apport alimentaire en folate relativement élevé pourrait être associé à une baisse du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes dont l'apport en alcool et en méthionine est élevé.

MÉTABOLISME DE L'ACIDE FOLIQUE

Le risque de toxicité associé à l'apport en acide folique attribuable à la prise de suppléments et/ou à la consommation d'aliments enrichis est faible. Puisqu'il s'agit d'une vitamine soluble dans l'eau, tout apport excessif est habituellement excrété dans l'urine.

Parmi les états médicaux qui accroissent les besoins en acide folique ou qui entraînent une augmentation de l'excrétion de celui-ci, on trouve la grossesse / lactation, l'abus d'alcool, la malabsorption (les patientes ayant subi un pontage gastrique peuvent se trouver exposées au risque), la dialyse rénale, les maladies hépatiques et certaines anémies.

Les taux sériques d'acide folique peuvent être affectés par le métabolisme d'autres médicaments dont, entre autres, les antinéoplasiques et les anticonvulsivants (Tableau 3)^{14-17, 46, 84}.

AUTRES QUESTIONS ASSOCIÉES AUX VITAMINES

La composante « vitamine A » que contiennent les multivitamines devrait être sous forme de bêta-carotène, plutôt que de rétinol. Un apport quotidien excessif en rétinol (10 000 UI; 3 300 ER) peut causer des anomalies congénitales⁸⁵. Ainsi, les femmes **ne** devraient **pas** en prendre plus d'une dose par jour, conformément aux consignes apparaissant sur l'étiquette du produit.

ENRICHISSEMENT DES ALIMENTS EN ACIDE FOLIQUE

Depuis 1998 au Canada, dans un effort visant la réduction de l'incidence des ATN, l'enrichissement en acide folique de la farine blanche, des pâtes enrichies et de la semoule de maïs est obligatoire. Les avantages globaux de l'enrichissement en matière de réduction de l'incidence des ATN ont été déterminés^{14, 15, 45, 74-77, 86}. Les données canadiennes les plus récentes indiquent que la prévalence des anomalies du tube neural est passée de 1,58 par 1 000 naissances avant l'enrichissement à 0,86 par 1 000 naissances au cours de la période d'enrichissement intégral (1998-2002), soit une baisse de 46 % (IC à 95 %, 40-51). Cette baisse était plus accentuée dans le cas du spina bifida que dans celui de l'anencéphalie et de l'encéphalocèle²⁹.

TORT POTENTIEL DE L'APPORT EN ACIDE FOLIQUE

L'acide folique, pris selon une dose quotidienne allant de 0,4 à 1,0 mg^{12-15, 46, 87}, n'est pas reconnu comme causant un tort démontrable au fœtus en développement ou à la femme enceinte. L'acide folique est hydrosoluble et toute quantité excédentaire est excrétée par l'intermédiaire des voies urinaires. Les patientes de 50 ans ou plus courent de plus grands risques de carence en vitamine B₁₂ que les jeunes femmes; il ne s'agit toutefois pas du groupe d'âge au sein duquel l'on constate habituellement des grossesses. Une récente étude australienne⁸⁸ a constaté que la présence d'un taux sérique élevé de folate ne masquait pas la macrocytose attribuable à la carence en cobalamine associée à l'anémie pernicieuse. La macrocytose semble conserver sa valeur à titre de marqueur de la carence en cobalamine chez les personnes dont les concentrations sériques en folate se

situent au-dessus de la moyenne constatée au sein de la population. Il n'a pas été signalé que l'acide folique utilisé selon une dose de 5 mg entraînait des risques maternels ou fœtaux^{55-63, 89}.

Il est possible que la supplémentation en acide folique et en multivitamines soit associée à une hausse de l'incidence des grossesses gémellaires^{12, 90-92}.

L'association potentielle entre la supplémentation en acide folique et une hausse du risque de néoplasie ou une possible exacerbation d'un cancer colorectal préexistant soulève certaines préoccupations. Une hausse des taux de cancer colorectal a été constatée depuis la mise en œuvre de l'enrichissement des aliments au Canada et aux États-Unis. Bien que cet effet n'ait pas été prouvé, il se doit d'être pris en considération⁹³.

La présente directive clinique recommande l'utilisation d'acide folique au cours de la période périnatale; l'utilisation que nous préconisons se limite donc à des périodes habituellement récurrentes de 6 à 12 mois. Les autres utilisations à long terme d'acide folique dans un cadre clinique (alcoolisme, anémie, maladie hépatique, maladie rénale, malabsorption, cardiopathie, traitement anticancéreux) n'y font pas l'objet de discussions. Bien que les réactions allergiques à l'acide folique soient rares, elles peuvent inclure l'érythème, le rash, la démangeaison, le malaise général et le bronchospasme⁹⁴.

SITUATION ACTUELLE AU CANADA

Au Canada, la farine est enrichie à l'acide folique. Le lancement de cette mesure a coïncidé avec la constatation d'une baisse de l'incidence des ATN chez les enfants nés vivants^{29, 95}; il est toutefois possible que cette baisse soit associée au diagnostic prénatal / interruption de grossesse, plutôt qu'au seul enrichissement^{96, 97}. Les femmes motivées peuvent atteindre des taux appropriés de folate GR en adoptant un régime alimentaire particulier, en consommant des aliments enrichis et en faisant preuve d'observance quant à la supplémentation quotidienne en acide folique par voie orale (0,4-1,0 mg); cependant, nous ne pouvons constater un tel dévouement que chez moins de 15 % à 20 % de la population de femmes enceintes.

La combinaison de multivitamines et d'acide folique peut être prise sous forme de supplémentation orale ou d'une pilule combinée unique (multivitamine comptant 0,4-1,0 mg ou 5 mg d'acide folique), ou encore sous forme de comprimés multiples (multivitamine comptant 0,4-1,0 mg d'acide folique; pour obtenir des doses accrues d'acide folique, ajouter 1 comprimé unique de 1 mg d'acide folique, au besoin). La supplémentation orale peut être variable en raison de problèmes d'observance en ce qui a trait à

l'ingestion quotidienne de comprimés (nausée, « j'ai oublié », « je n'aime pas prendre des pilules »)^{98,99}.

Les données sur la conception indiquent que 50 % des grossesses ne sont pas planifiées et que celles-ci ne s'accompagnent d'aucune supplémentation orale (multivitamine contenant de l'acide folique). Les options décrites ci-dessous tiennent compte de ces données.

OPTIONS DE TRAITEMENT

Option A : Les patientes ne courant aucun risque personnel en matière de santé, faisant preuve d'une bonne observance et dont la grossesse est planifiée nécessitent un bon régime alimentaire composés d'aliments riches en folate et une supplémentation quotidienne au moyen de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4–1,0 mg) pendant au moins de deux à trois mois avant la conception, ainsi que tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4–6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement). (II-2-A)

Option B : Les patientes qui courent des risques en matière de santé (dont l'épilepsie, le diabète insulino-dépendant, l'obésité [IMC > 35 kg/m²], des antécédents familiaux d'anomalie du tube neural, le fait d'appartenir à un groupe ethnique courant des risques élevés [p. ex. Sikh]) nécessitent un apport alimentaire accru en aliments riches en folate et une supplémentation quotidienne (multivitamines contenant 5 mg d'acide folique) débutant au moins trois mois avant la conception et se poursuivant jusqu'à la 10^e – 12^e semaine post-conception. À partir de la 12^e semaine suivant la conception et tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4–6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement), la supplémentation devrait prendre la forme de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4–1,0 mg). (II-2-A)

Option C : Les patientes qui présentent des antécédents de faible observance de la médication, ainsi que d'autres problèmes liés au mode de vie (régime alimentaire variable, aucune utilisation systématique d'un moyen de contraception et abus possible de substances tératogènes [alcool, tabac, consommation de drogues et de médicaments en vente libre à des fins récréatives]) nécessitent des services de counseling au sujet de la prévention des anomalies congénitales et des problèmes de santé au moyen d'une supplémentation en acide folique et en multivitamines. La stratégie faisant appel à une forte dose d'acide folique (5 mg) et à des multivitamines devrait être mise en œuvre, puisqu'il est possible qu'elle permette l'obtention d'un taux sérique de folate GR plus adéquat (compte tenu du caractère probablement irrégulier de l'apport en vitamines / acide folique), tout en n'occasionnant que des risques additionnels minimes pour la santé. (III-B)

RÉSUMÉ

Il a été prouvé que l'utilisation d'acide folique (sous forme alimentaire et/ou de supplément), conjointement avec des multivitamines, entraînait la minimisation ou la baisse de l'incidence de certaines anomalies congénitales, dont les anomalies du tube neural, la cardiopathie congénitale, les anomalies des voies urinaires, les fentes orofaciales avec ou sans fente palatine, les anomalies des membres et l'hydrocéphalie, ainsi que certains cancers pédiatriques. L'initiative de santé publique visant l'enrichissement de la farine s'est avérée très bénéfique en ce qui concerne la prévention primaire des anomalies congénitales. La récente étude exhaustive intitulée *Canadian analysis of neural tube reduction after folic acid flour fortification*²⁹ a signalé une baisse de l'incidence de ces dernières de l'ordre de 46 %. La baisse constatée était plus accentuée dans le cas du spina bifida (53 %) que dans celui de l'anencéphalie (38 %) et de l'encéphalocèle (31 %). D'autres baisses de l'incidence des anomalies congénitales sensibles à l'acide folique et aux multivitamines devraient être possibles, moyennant la participation d'intervenants clés.

Recommandations

1. Les femmes en âge de procréer devraient être avisées des avantages de l'utilisation d'acide folique, conjointement avec un supplément multivitaminique, dans le cadre de leurs consultations de maintien de la santé (renouvellement d'ordonnance de contraceptifs, test de Pap, examen annuel), particulièrement lorsqu'une grossesse est envisagée. (III-A)
2. Les femmes devraient être avisées de maintenir un régime alimentaire sain, conformément aux recommandations du document « Bien manger avec le guide alimentaire canadien » (Santé Canada). Parmi les aliments contenant des sources (allant d'excellentes à bonnes) d'acide folique, on trouve les céréales enrichies, les épinards, les lentilles, les pois chiches, les asperges, le brocoli, les pois, les choux de Bruxelles, le maïs et les oranges. Cependant, il est peu probable que la seule modification du régime alimentaire permette l'obtention de taux de folate semblables à ceux que permet la supplémentation en folate-multivitamines. (III-A)
3. Les femmes qui prennent des multivitamines contenant de l'acide folique devraient être avisées de **ne pas** prendre plus d'**une dose quotidienne** de supplément vitaminique, conformément aux consignes apparaissant sur l'étiquette du produit. (II-2-A)
4. Les suppléments en acide folique et en multivitamines devraient être largement mis, sans obstacles financiers ou autres, à la disposition des femmes planifiant une

grossesse, afin d'assurer un niveau additionnel de supplémentation. (III-B)

5. La supplémentation au moyen de 5 mg d'acide folique ne masquera pas la carence en vitamine B₁₂ (anémie pernicieuse); de plus, la mise en œuvre d'une telle supplémentation ne nécessite pas la tenue d'explorations (examens ou analyses en laboratoire). (II-2-A)

6. La planification de la grossesse +/- l'observance de la supplémentation constitue la stratégie recommandée pour la prévention de la récurrence d'une anomalie congénitale (anencéphalie, myéломéningocèle, méningocèle, fente orofaciale, cardiopathie structurelle, anomalie des membres, anomalie des voies urinaires, hydrocéphalie) dont la capacité de diminuer l'incidence de telles anomalies à la suite d'une supplémentation orale en acide folique +/- multivitamines préconception / premier trimestre a été reconnue. Un régime alimentaire à supplémentation en folate, conjointement avec une supplémentation multivitaminique quotidienne additionnelle contenant 5 mg d'acide folique, devrait être adopté au moins trois mois avant la conception et se poursuivre jusqu'à la 10^e-12^e semaine post-conception. À partir de la 12^e semaine suivant la conception et tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4-6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement), la supplémentation devrait prendre la forme de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4-1,0 mg). (I-A)

7. La ou les stratégies recommandées pour la prévention primaire ou la baisse de l'incidence des anomalies congénitales fœtales comprendront un certain nombre d'options ou d'approches de traitement, en fonction de l'âge de la patiente, de son origine ethnique, de l'observance dont elle fait preuve et de son statut en ce qui concerne le risque d'anomalie congénitale génétique.

- **Option A :** Les patientes ne courant aucun risque personnel en matière de santé, faisant preuve d'une bonne observance et dont la grossesse est planifiée nécessitent un bon régime alimentaire composé d'aliments riches en folate et une supplémentation quotidienne au moyen de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4-1,0 mg) pendant au moins de deux à trois mois avant la conception, ainsi que tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4-6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement). (II-2-A)
- **Option B :** Les patientes qui courent des risques en matière de santé (dont l'épilepsie, le diabète insulino-dépendant, l'obésité [IMC >35 kg/m²], des antécédents familiaux d'anomalie du tube neural, le fait d'appartenir à un groupe ethnique courant des

risques élevés [p. ex. Sikh]) nécessitent un apport alimentaire accru en aliments riches en folate et une supplémentation quotidienne (multivitamines contenant 5 mg d'acide folique) débutant au moins trois mois avant la conception et se poursuivant jusqu'à la 10^e - 12^e semaine post-conception. À partir de la 12^e semaine suivant la conception et tout au long de la grossesse et de la période post-partum (4-6 semaines et tant et aussi longtemps que se poursuit l'allaitement), la supplémentation devrait prendre la forme de multivitamines contenant de l'acide folique (0,4-1,0 mg). (II-2-A)

- **Option C :** Les patientes qui présentent des antécédents de faible observance de la médication, ainsi que d'autres problèmes liés au mode de vie (régime alimentaire variable, aucune utilisation systématique d'un moyen de contraception et abus possible de substances tératogènes [alcool, tabac, consommation de drogues et de médicaments en vente libre à des fins récréatives]) nécessitent des services de counseling au sujet de la prévention des anomalies congénitales et des problèmes de santé au moyen d'une supplémentation en acide folique et en multivitamines. La stratégie faisant appel à une forte dose d'acide folique (5 mg) et à des multivitamines devrait être mise en œuvre, puisqu'il est possible qu'elle permette l'obtention d'un taux sérique de folate GR plus adéquat (compte tenu du caractère probablement irrégulier de l'apport en vitamines / acide folique), tout en n'occasionnant que des risques additionnels minimes pour la santé. (III-B)
8. Le gouvernement fédéral canadien pourrait envisager la mise en œuvre d'un processus d'évaluation du rapport avantages/risques propre à la hausse du niveau national d'enrichissement de la farine à l'acide folique pour qu'il atteigne 300 mg/100 g (niveau actuel : 140 mg/100 g). (III-B)
9. Le gouvernement fédéral canadien pourrait envisager la mise en œuvre d'un processus d'évaluation du rapport avantages/risques propre à l'enrichissement additionnel de la farine au moyen de multivitamines autres que l'acide folique. (III-B)
10. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada explorera la possibilité d'une conférence canadienne de consensus sur l'utilisation d'acide folique et de multivitamines pour la prévention primaire d'anomalies congénitales particulières. Cette conférence solliciterait la participation de représentants du Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales, du Collège canadien de généticiens médicaux, de la Société canadienne de pédiatrie, de Motherisk et de l'industrie pharmaceutique.

RÉFÉRENCES

1. Kohut R, Rusen ID. *Les anomalies congénitales au Canada : Rapport sur la santé périnatale, 2002*. Ottawa : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2002.
2. Czeizel AE. « Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation », *BMJ*, vol. 306, 1993, p. 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*, vol. 59, 1995, p. 536–45.
4. Botto LD, Khoury MJ, Mulina J, Erickson JD. « Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study », *Pediatrics*, vol. 98, 1996, p. 911–7.
5. Czeizel AE. « Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation », *Am J Med Genet*, vol. 62, 1996, p. 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*, vol. 6, 1995, p. 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*, vol. 143, 1996, p. 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*, vol. 345, 1995, p. 393–6.
9. Tolarova M, Harris J. « Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins », *Teratology*, vol. 51, 1995, p. 71–8.
10. Hall JG. « Folic acid: the opportunity that still exist », *CMAJ*, vol. 162, 2000, p. 1571–2.
11. Oakley GP. « Folate deficiency is an "Imminent Health Hazard" causing a worldwide birth defects epidemic », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 67, p. 903–04.
12. Eichholzer M, Tonz O, Zimmerman R. « Folic acid: a public-health challenge », *Lancet*, vol. 367, 2006, p. 1852–61.
13. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207–8.
14. *Santé avant la grossesse - L'acide folique pour la prévention primaire des anomalies du tube neural*. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/fa-af/rapport/rapport_complet.html. Consulté le 15 octobre 2007.
15. *Dietary Supplement Fact Sheet: Folate*. Disponible à : http://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate_pf.asp. Consulté le 12 mai 2007.
16. Comité de génétique de la SOGC. « L'apport en acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. Directives cliniques de la SOGC, n° 138, novembre 2003 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 25, n° 11, 2003, p. 960–5.
17. « Neural Tube Defects », *American College of Obstetrics and Gynecology Educational Bulletin*, vol. 44, 2003, p. 754–64.
18. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann E et coll. « Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists », *CMAJ*, vol. 149, n° 9, 1993, p. 1239–43.
19. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6^e éd., Philadelphie : WB Saunders, 2006, p. 704–05.
20. De Wals P, Tairou F, Van Allen M, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B et coll. « Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada », *N Engl J Med*, vol. 357, 2007, p. 135–42.
21. Hunter AGW. « Neural tube defects in eastern Ontario and western Quebec: demography and family data », *Am J Med Genet*, vol. 19, 1984, p. 45–63.
22. Frecker M, Fraser FC. « Epidemiological studies of neural tube defects in Newfoundland », *Teratology*, vol. 36, 1987, p. 355–61.
23. Dallaire L, Melancon SB, Potier M, Mathieu M-P, Ducharme G. « Date of conception and prevention of neural tube defects », *Clin Genet*, vol. 26, 1984, p. 304–7.
24. McBride ML. « Sib risks of anencephaly and spina bifida in British Columbia », *Am J Med Genet*, vol. 3, 1979, p. 377–87.
25. Dallaire L, Michaud J, Melancon SB, Potier M, Lambert M, Mitchell G et coll. « Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy: Their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk », *Prenat Diagn*, vol. 11, 1991, p. 629–35.
26. Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL, Rouleau J. « Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986–1999 », *CMAJ*, vol. 167, n° 3, 2002, p. 237–40.
27. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. « Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification », *CMAJ*, vol. 167, n° 3, 2002, p. 241–5.
28. Santé Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada 2003*. Système canadien de surveillance périnatale. Ottawa : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2003.
29. Trimble BK, Baird PA. « Congenital anomalies of the central nervous system. Incidence in British Columbia 1952–1972 », *Teratology*, 1978, p. 1743–9.
30. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. « Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects », *Am J Hum Genet*, vol. 43, 1988, p. 827–37.
31. Chambers K, Popkin J, Arnold W, Irwin B, Hall JG. « Neural tube defects in British Columbia », *Lancet*, vol. 343, 1994, p. 489–90.
32. Little J, Elwood JM, éd. « Epidemiology and control of neural tube defects. Vol 20 », dans : *Monograph in epidemiology and biostatistics*, Oxford : Oxford University Press, 1992.
33. Baird PA. « Neural tube defects in the Sikhs », *Am J Med Genet*, vol. 16, 1983, p. 49–56.
34. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H et coll. « Prevention of neural-tube defects with folic acid in China », *N Engl J Med*, vol. 341, 1999, p. 1485–90.
35. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins LA. « Etiologic heterogeneity of neural tube defects », *N Engl J Med*, vol. 294, 1976, p. 365–9.
36. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. « Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology », *Am J Epidemiol*, vol. 115, 1982, p. 538–48.
37. 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*, vol. 19, 2000, p. 619–23.
38. 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*, vol. 318, 1988, p. 671–6.
39. Martin RH, Nimrod C. « Crohn's disease, folic acid, and neural tube defects (NTD) », *Br Med J*, vol. 289, 1984, p. 228.
40. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. « Teratogen updates: valproic acid », *Teratology*, vol. 35, 1987, p. 465–73.
41. Rosa FW. « Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy », *N Engl J Med*, vol. 324, 1991, p. 674–7.
42. Warkany J. « Amniopterin and methotrexate: folic acid deficiency », *Teratology*, vol. 17, 1978, p. 353–8.

43. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT et coll. SOGC Genetics Committee Members, CCMG Prenatal Diagnosis Committee Members. « Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Indications génétiques du diagnostic prénatal. Directives cliniques de la SOGC, n° 105, juin 2001 », *J Soc Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, n° 6, 2001, p. 525–31.
44. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Winsor EJT et coll. SOGC Genetics Committee Members, CCMG Prenatal Diagnosis Committee Members. « Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal. Techniques de diagnostic prénatal. Directives cliniques de la SOGC, n° 105, juillet 2001 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, n° 7, 2001, p. 625–34.
45. MRC Vitamin Study Research Group. « Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study », *Lancet*, vol. 338, 1991, p. 131–7.
46. 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 : Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada.
47. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. « Fetal face and central nervous system », dans : Jaffe R, Bue TH, éd. *Textbook of fetal ultrasound*, New York : Parthenon, 1999, p. 109–11.
48. Pilu G, Hobbins JC. « Sonography of fetal cerebrospinal anomalies », *Prenat Diagn*, vol. 22, 2002, p. 321–30.
49. *Bien manger avec le guide alimentaire canadien* (Santé Canada). Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/index_f.html. Consulté le 16 octobre 2007.
50. Czeizel AE, Dudas L. « Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation », *N Engl J Med*, vol. 327, 1992, p. 1832–5.
51. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. « Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects », *J Am Med*, vol. 260, 1988, p. 3141–5.
52. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR et coll. « The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects », *N Engl J Med*, vol. 321, 1989, p. 430.
53. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLuaghlin DS, Rothman KJ et coll. « Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects », *JAMA*, vol. 262, 1989, p. 2847–52.
54. Morbidity and Mortality Weekly Report. « Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983–1991 », *MMWR*, vol. 40, 1991, p. 513–6.
55. 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*, vol. 150, 1989, p. 613–8.
56. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. « Quantifying the effect of folic acid », *Lancet*, vol. 358, 2001, p. 2069–73.
57. Davis RE. « Effects of folic acid (letter) », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 2038–9.
58. Abramsky L, Noble J. « Effects of folic acid (letter) », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 2039.
59. Reynolds E. « Effects of folic acid (letter) », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 2039–40.
60. Oakley GP, Bell KN, Weber MB. « Recommendations for accelerating global action to prevent folic acid-preventable birth defects and other folate-deficiency diseases: meeting of experts on preventing folic acid-preventable neural tube defects », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 70, 2004, p. 835–7.
61. Robbins JM, Tilford JM, Bird TM, Cleves MA, Reading A, Hobbs CA. « Hospitalizations of newborns with folate-sensitive birth defects before and after fortification of foods with folic acid », *Pediatrics*, vol. 118, n° 3, 2006, p. 906–15.
62. Bell KN, Oakley GP. « Tracking the prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 76, 2006, p. 654–7.
63. Wald NJ. « Folic acid and the prevention of neural tube defects », *N Engl J Med*, vol. 350, n° 2, 2004, p. 101–03.
64. Czeizel AE, Medveczky E. « Periconceptional multivitamin supplementation and multimalformed offspring », *Am Col Obstet Gynec*, vol. 102, n° 6, 2003, p. 1255–61.
65. Lopez-Camelo JS, Orioli IM, Dutra MDG, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME et coll. « Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile », *Am J Med Genet*, vol. 135A, 2005, p. 120–5.
66. Canfield MA, Collins JS, Boto LD, Williams LJ, Mai CT, Kirby RS et coll. « Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 73, 2005, p. 679–89.
67. Kapur B, Bar OZ, Nguyen P, Koren G. « Levels of folate in women of reproductive age in Ontario », *Can J Clin Pharmacol*, (sous presse).
68. Brown, JE, Jacobs D, Hartman T, Barosso G, Stang J, Gross M et coll. « Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy », *JAMA*, vol. 277, n° 7, 1997, p. 548,552.
69. Tam L, McDonald SD, Wen SW, Smith GN, Windrim RC, Walker MC. « A survey of preconceptional folic acid use in a group of Canadian women », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, n° 3, 2005, p. 232–6.
70. Cleves MA, Hobbs CA, Collins HB, Andrews N, Smith LN, Robbins JM. « Folic acid use by women receiving routine gynecologic care », *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 746–53.
71. de Jong-van den Berg LTW, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. « Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 121–8.
72. Robbins JM, Cleves MA, Collins B, Andrews NA, Smith LN, Hobbs CA. « Randomized trial of a physician-based intervention to increase the use of folic acid supplements among woman », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 1126–32.
73. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. « Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 79, 2007, p. 8–15.
74. Yazdy MM, Honein MA, Xing J. « Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 79, 2007, p. 16–23.
75. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. « Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 28, n° 8, 2006, p. 680–9.
76. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. « Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects », *Am J Med Genet*, vol. 125C, 2004, p. 12–21.
77. Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, DeVigan C et coll. « Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortifications: an international assessment », *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, vol. 76, 2006, p. 693–705.
78. Goh YI, Bnollano E, Einarson TR, Koren G. « Motherisk Update 2007. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis », *Clin Pharm Ther*, vol. 81, 2007, p. 685–91.

79. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH. « Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma », *Epidemiology*, vol. 13, 2002, p. 575–80.
80. Hubner RA, Houlston RD, Muir KR. « Should folic acid fortification be mandatory? », *BMJ*, vol. 334, 2007, p. 1253.
81. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Ber CD, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. « The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States », *New Engl J of Med*, vol. 356, 2007, p. 1670–4.
82. Kim YI. « Does a high folate intake increase the risk of breast cancer », *Nutr Rev*, vol. 64, n° 10, 2006, p. 468–75.
83. Navarro-Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. « Dietary folate consumption and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study », *Eur J Cancer Prev*, vol. 15, 2006, p. 511–5.
84. ePocrates Rx Pro [logiciel]. Version 6. San Mateo, CA :ePocrates Inc, 2006.
85. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Loughheed J, Waler MC. « The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 25, n° 2, 2003, p. 115–21.
86. Kadir RA, Economides DL. « Neural tube defects and periconceptional folic acid », *CMAJ*, vol. 167, n° 3, 2002, p. 255–6.
87. Ahn E, Nava-Ocampo AA, Koren G. « Motherisk update 2007. Multivitamin supplement for pregnant women. New Insights », *Can Fam Physician*, vol. 50, 2004, p. 705–6.
88. Metz J, McNel AR, Levin M. « The relationship between serum cobalamin concentration and mean red cell volume at varying concentrations of serum folate », *Clin Lab Haem*, vol. 26, 2004, p. 323–5.
89. Duffy TP. « Hematologic aspects of pregnancy », dans : Barrow GN, Duffy TP, éd. *Medical complications during pregnancy*, 5^e éd., Philadelphie : WB Saunders, 1999, p. 82–3.
90. Czeizel AE, Vargha P. « Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation and twin pregnancy », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, 2004, p. 790–4.
91. Steinman G. « Comment. Can the chance of having twins be modified by diet? », *Lancet*, vol. 367, 2006, p. 1461–2.
92. Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G et coll. « Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study », *Lancet*, vol. 367, 2006, p. 1513–9.
93. Mason J, Dickstein A, Jacques P, Haggarty P, Selhub J, Dallal G et coll. « A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis », *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 16, n° 7, 2007.
94. Leathern AM, éd. *Drug information reference, second edition*, British Columbia Drug and Poison Information Centre, 1984.
95. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. « Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada », *Lancet*, vol. 360, 2002, p. 2047–48.
96. Peller AJ, Westgate MN, Holmes L. « Trends in congenital malformations, 174–1999: Effect of prenatal diagnosis and elective termination », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 957–64.
97. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, McFadden D, Cochrane D, Chambers GK et al. « The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia », *J Appl Genet*, vol. 47, n° 2, 2006, p. 151–158.
98. Ahn E, Kapur B, Koren G. « Motherisk update 2007. Study on circadian variation in folate pharmacokinetics », *Can J Clin Pharmacol*, vol. 12, n° 1, 2005, p. e4–e9.
99. Koren G, Paireideau N. « Motherisk Update 2007. Compliance with prenatal vitamins. Patients with morning sickness sometimes find it difficult », *Can Fam Physician*, vol. 52, 2006, p. 1392–3.