

Canadian Paediatric  
SocietySociété canadienne  
de pédiatrie

# Exposé

## La consommation périconceptionnelle d'acide folique pour réduire le risque d'anomalies du tube neural

### Les anomalies du tube neural

Les anomalies du tube neural sont des malformations congénitales qui se produisent lorsque les arcs postérieurs ne se referment pas; le tube neural finit par former le système nerveux central pendant la vie intra-utérine. Si le tube neural reste ouvert à l'extrémité crânienne, on observe une anencéphalie, tandis que s'il reste ouvert à l'extrémité caudale, on constate plutôt un spina bifida. Les anomalies du tube neural représentent l'une des malformations congénitales les plus courantes parmi les nourrissons nés vivants au Canada et constituent, après les malformations cardiaques, la deuxième malformation congénitale en importance associée à une mortalité dans la période périnatale immédiate au Canada<sup>1-5</sup>. La majorité des anomalies du tube neural semblent secondaires à une hérédité multifactorielle, quoiqu'elles se produisent aussi dans le cadre de troubles unifactoriels ou puissent être reliées à des traitements pharmacologiques durant la grossesse, tels l'acide valproïque et la carbamazépine<sup>1,2,6-11</sup>.

Les anomalies du tube neural les plus souvent diagnostiquées à la naissance demeurent le spina bifida et l'anencéphalie<sup>3,6,12</sup>. Cette dernière ne permet pas une longue survie<sup>13</sup>. Il est possible de corriger le spina bifida par voie chirurgicale, mais la réfection chirurgicale de la lésion n'entraîne pas toujours une amélioration de la fonction motrice.

Au Canada, l'incidence d'anomalies du tube neural se situe entre 1 et 4 cas pour 1 000 naissances vivantes. Le taux le plus élevé se retrouve dans les provinces atlantiques et diminue à mesure qu'on se déplace vers l'ouest<sup>6,8,14,15</sup>. Certains groupes, de descendance galloise, irlandaise et sikh entre autres, présentent un risque d'anomalies du tube neural beaucoup plus élevé que la population générale<sup>16,17</sup>. Le taux de récurrence chez les femmes qui ont déjà donné naissance à un enfant atteint

s'élève à 2 % (20 cas pour 1 000 naissances vivantes), mais dans les populations très vulnérables, le risque de récurrence peut atteindre les 4 à 5 % (40 à 50 cas pour 1 000 naissances vivantes)<sup>15</sup>.

Les enfants atteints d'un spina bifida présentent souvent des problèmes à long terme, qui requièrent les soins d'une équipe multidisciplinaire. Il est difficile d'évaluer l'incidence économique des anomalies du tube neural, mais selon un taux annuel approximatif de 800 naissances d'enfants atteints d'une anomalie du tube neural au Canada (dont la moitié souffre de spina bifida), on estime que les coûts directs relatifs aux soins médicaux des enfants souffrant de spina bifida correspondent à 1,7 million de dollars par année, sans compter les coûts des soins aux enfants souffrant d'anencéphalie ou la perte de potentiel économique découlant du spina bifida<sup>8,18,19</sup>. Les coûts psychosociaux qu'assument les familles et les enfants atteints sont également omis.

Dans le cas d'une anomalie congénitale structurelle, le dépistage prénatal et l'interruption de grossesse font partie des stratégies offertes pour réduire le fardeau relié à la malformation. Dans le cas d'anomalies du tube neural, le dépistage prénatal au moyen d'un dosage des alpha-foetoprotéines sériques maternelles combiné à une échographie permet de détecter entre 85 et 90 % des grossesses touchées s'il est effectué entre la quinzième et la vingtième semaine de grossesse. Les femmes ayant déjà donné naissance à un enfant atteint peuvent subir une amniocentèse pour doser les alpha-foetoprotéines dans le liquide amniotique. On peut ainsi déceler plus de 95 % des anomalies du tube neural, mais le risque de perte foetale varie alors entre 0,5 et 1 %<sup>20</sup>.

Bien que le dépistage prénatal des anomalies du tube neural auprès des populations à faible risque peut être réalisé selon une exactitude et une fiabilité raisonnables, aucun traitement n'existe pour corriger les anomalies

du tube neural *in utero*. Certains patients jugent l'interruption de grossesse inacceptable, y compris parmi les populations les plus vulnérables. Étant donné les limites du dépistage prénatal, la prévention primaire des anomalies du tube neural devient une question d'importance primordiale.

### Suppléments d'acide folique

Depuis un certain temps déjà, on met en cause le régime alimentaire et les facteurs environnementaux dans l'étiologie des anomalies du tube neural. On s'est concentré sur l'effet potentiel de suppléments d'acide folique sur l'incidence de ces anomalies. D'ailleurs, on a effectué plusieurs études cliniques depuis quinze ans afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle la consommation d'acide folique pendant la période périconceptionnelle réduit le risque d'anomalies du tube neural<sup>21-30</sup>. Quatre études différentes ont traité de l'effet des suppléments d'acide folique pendant la période périconceptionnelle sur le risque de récurrence d'anomalies du tube neural, et toutes quatre ont conclu que ces suppléments administrés pendant la période conceptionnelle diminuent le risque de récurrence d'anomalies du tube neural<sup>21-24</sup>.

Par ailleurs, quatre études rétrospectives, une étude de cohortes et une étude exploratrice ont porté sur l'efficacité des suppléments d'acide folique durant la période périconceptionnelle pour la prévention primaire des anomalies du tube neural<sup>25-30</sup>. Selon les résultats de l'une des études rétrospectives, l'ingestion de suppléments d'acide folique durant la période périconceptionnelle ne fournissait aucun effet de protection. Cependant, les trois autres études rétrospectives, l'étude de cohortes et l'étude exploratrice (une étude prospective hongroise contrôlée contre placebo auprès de 4 573 femmes enceintes) ont établi la réduction du risque d'anomalies du tube neural chez les personnes ayant reçu des suppléments d'acide folique.

Ces études ont incité divers organismes canadiens, britanniques et américains intéressés à publier des recommandations au sujet de la consommation d'acide folique des femmes qui prévoient une grossesse<sup>8,15,31-33</sup>. Pour résumer, ces organismes recommandent aux femmes en âge de procréer de consommer de 0,4 à 0,8 mg d'acide folique par jour afin de réduire le risque d'anomalies du tube neural sur le fœtus. Dans le cas des femmes qui ont déjà donné naissance à un enfant souffrant d'une anomalie du tube neural, la dose quotidienne en vue de prévenir une récurrence semble se situer entre 0,8 et 4,0 mg, mais la posologie optimale n'a pas encore été déterminée<sup>8,15,30-33</sup>.

L'application de ces recommandations devrait diminuer le taux d'anomalies du tube neural, sans toutefois le réduire à néant. Les études positives prévoient une diminution de l'incidence d'anomalies du tube neural de 60 à 70 %<sup>21-30</sup>. Selon toutes probabilités, même si la population entière se pliait aux recommandations, on

retrouverait tout de même des cas d'anomalies du tube neural en raison de l'hétérogénéité de l'étiologie et des processus complexes reliés à la formation embryogénique du système nerveux central.

La recommandation voulant que toutes les femmes désirant devenir enceintes prennent des suppléments d'acide folique s'avère toutefois inapplicable auprès d'une grande partie de la population. En effet, environ la moitié des grossesses en Amérique du Nord ne sont pas planifiées. Puisque les suppléments d'acide folique semblent procurer des effets de prévention sur les anomalies du tube neural seulement au cours de la période périconceptionnelle, il serait nécessaire que toutes les femmes en âge de procréer prennent des suppléments d'acide folique sur une base régulière. La recommandation selon laquelle les femmes devraient consommer des aliments riches en acide folique se révèle problématique, car il s'agit d'une solution à la fois coûteuse et difficile à respecter.

### Enrichissement en acide folique

L'alternative aux suppléments d'acide folique consiste à enrichir en acide folique les denrées alimentaires de base. Cette solution existe déjà pour prévenir les goitres (l'iode dans le sel), la carie dentaire (le fluorure dans l'eau) et le rachitisme (la vitamine D dans le lait). Au Royaume-Uni, on se propose d'enrichir le pain. Au Canada toutefois, certains groupes les plus vulnérables aux anomalies du tube neural ne consomment pas de pain dans le cadre de leur alimentation courante, ce qui incite à favoriser un autre aliment de la chaîne alimentaire. La farine représente une cible idéale car au Canada, on y ajoute déjà une petite quantité d'acide folique. Les coûts générés par une augmentation de la quantité d'acide folique dans la farine se révéleraient donc minimes.

L'enrichissement devrait favoriser une consommation quotidienne d'acide folique de 0,5 à 1,0 mg, selon les habitudes alimentaires des femmes en âge de procréer.

Une telle mesure soulève la question de l'innocuité de l'enrichissement en acide folique. L'acide folique semble ne poser aucun danger même si l'on en prend des doses chroniques aussi importantes que 10 mg par jour<sup>34</sup>. Aucune toxicité chronique n'est à craindre à l'égard des doses d'acide folique qui enrichiraient les aliments. L'innocuité devient cependant un problème en cas d'anémie pernicieuse, une maladie secondaire à une carence en vitamine B<sub>12</sub> et dont les signes cliniques se manifestent par une anémie mégalo-blastique et une neuropathie<sup>35,36</sup>. Ce trouble s'avère plus ou moins courant chez les Canadiens âgés, puisqu'il touche environ 1 % des personnes de 60 ans et plus. Des complications neurologiques peuvent se produire en l'absence d'anémie macrocytaire. L'administration de fortes doses d'acide folique risquerait de masquer les signes hématologiques d'anémie pernicieuse et de permettre aux complications neurologiques,

comme la dégénérescence médullaire postérolatérale, de progresser.

Bien qu'il s'agisse là d'une préoccupation évidente, le camouflage des signes hématologiques d'anémie pernicieuse ne se produit pas aux doses d'acide folique recommandées pour la prévention primaire des anomalies du tube neural. On n'a rapporté aucun cas d'anémie pernicieuse masquée par de telles doses d'acide folique. Dans le cadre d'un sondage auprès de 860 hématologues, Butterworth n'a pu déceler aucun cas<sup>34</sup>. Il semble donc que la dose d'acide folique recommandée ne masquerait pas les signes hématologiques d'anémie pernicieuse.

On ne connaît pas exactement la dose d'enrichissement alimentaire en acide folique inoffensive permettant de réaliser les objectifs alimentaires fixés pour la prévention primaire des anomalies du tube neural. La question de l'enrichissement des aliments demeure complexe et controversée. Entre autres, pour que la population cible (les femmes en âge de procréer), qui ne consomme pas le plus d'aliments, obtienne l'apport en acide folique voulu, les adultes de sexe masculin, soit les plus grands consommateurs d'aliments, absorberont une dose beaucoup plus élevée.

### Recommandations

Les recommandations visant à élaborer une stratégie pour réduire l'incidence d'anomalies du tube neural s'établissent comme suit :

1. La tenue d'une étude d'envergure afin d'évaluer l'impact de l'enrichissement en acide folique de la farine pour que les femmes en âge de procréer en absorbent de 0,5 à 1,0 mg par jour.
2. La surveillance étroite de l'incidence d'anomalies du tube neural après le début de l'étude d'envergure.
3. La mise en place d'un programme de surveillance afin d'étudier l'incidence d'anémie pernicieuse et l'innocuité de l'enrichissement de la farine en acide folique dans le cadre de l'étude clinique.
4. L'examen officiel de l'efficacité et de l'innocuité de l'enrichissement dix-huit mois et trois ans après le début du programme.
5. Si l'étude démontre l'efficacité et l'innocuité de l'enrichissement en acide folique, l'adoption du programme à titre de mesure de santé publique et de dispositions assurant la surveillance permanente de l'innocuité et de l'efficacité de cette mesure.

### Références

1. Holmes LB. Current concepts in genetics: congenital malformations. *N Engl J Med* 1976;295(4):204-7.
2. Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. Neural tube defects: a review of human and animal defects on the etiology of neural tube defects. *Teratology* 1986;34(2): 171-87.
3. Myrianthopoulos NC, Melnick M. Studies in neural tube defects. I. Epidemiologic and etiologic aspects. *Am J Med Genet* 1987;26(4):783-96.
4. Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J, et al. Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Pediatr* 1984;104(3):386-90.
5. Lynberg MC, Khoury M. Contribution of birth defects to infant mortality among racial/ethnic minority groups, United States, 1983. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39(SS-3):1-12.
6. Elwood JM, Little J, Elwood JM. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford: Oxford University Press, 1992.
7. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from edipemiology. *Am J Epidemiol* 1982;115(4):538-48.
8. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann F, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1993;149(9): 1239-43.
9. Nau H, Hauck RS, Ehlers K. Valproic acid-induced neural tube defects in mouse and human: aspects of chirality, alternative drug development, pharmacokinetics and possible mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1991;69(5): 310-21.
10. Robert E, Rosa F. Valproate and birth defects. *Lancet* 1983;2(8359):1142.
11. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324(10):674-7.
12. Willett WC. Folic Acid and neural tube defect: can't we come to closure? *Am J Public Health* 1992;82(5): 666-8.
13. Stiller CR, Frewen T, Marshall TD. International consensus conference on anencephalic donors, summary. *Transplant Proc* 1988;20(4)Suppl 5:79-80.
14. Murphy PA. Periconceptional supplementation with folic acid: does it prevent neural defects? *J Nurse-Midwifery* 1992;37(1):25-32.
15. Wilson RD, Van Allen MI. Recommendations on the use of folic acid for the prevention of neural tube defects. *J Soc Obstet Gynecol* 1993;15 Suppl:41-4.
16. Elwood JH. Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland 1964-1968. *Dev Med Child Neurol* 1972;14(6):731-9.
17. Baird PA. Neural tube defects in the Sikhs. *Am J Med Genet* 1983;16(1):49-56.
18. Sadovnick AD, Baird PA. A cost-benefit analysis of prenatal diagnosis of neural tube defects selectively offered to relatives of index cases. *Am J Med Genet* 1982;12(1):63-73.
19. Tosi LL, Detsky AS, Roye DP, Morden ML. When does mass screening for open neural tube defects in low-risk pregnancies result in cost savings? *Can Med Assoc J* 1987;136(3):255-65.
20. Wilson RD. Canadian guidelines for prenatal diagnosis of genetic disorders. *J Soc Obstet Gynecol* 1993;15 Suppl:15-39.

21. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6275):1509-11.
22. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983;1(8332):1027-31.
23. Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338(8760):131-7.
24. Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, Rodriguez PL, Martinez AJ. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990;10(3):149-52.
25. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260(21):3141-5.
26. 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(11):613-9.
27. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, et al. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. *N Engl J Med* 1989; 321(7): 430-5.
28. 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. *JAMA* 1989;262(20):2847-52.
29. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269(10):1257-61.
30. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327(26):1832-5.
31. From the Centers for Disease Control and Prevention: recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA* 1993;269(10):1233,1236-8.
32. Calman K. Folic acid and the prevention of neural tube defects. Health Publications, Dept. of Health and Social Services, Heywood, Lancashire, UK, 1992.
33. Glanville NT, Cook HW. Folic acid and prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1992;146(1):39.
34. Butterworth CE Jr., Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr* 1989;50(2): 353-8.
35. Chanarin I. The megaloblastic anaemias. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1979.
36. Chanarin I. How to diagnose (and not misdiagnose) pernicious anaemia. *Blood Rev* 1987;1(4):280-3.

#### Comité de pharmacologie et des substances dangereuses

**Membres** : les docteurs Pierre H. Beaudry (directeur responsable), Clifford ON; Sylvie Lafrenaye, Sherbrooke QC; Stuart M. MacLeod, Hamilton ON; Doreen M. Matsui, London ON; Michael J. Reider (président et auteur principal), London ON; Brian F. Russell, Winnipeg MB. **Représentant** : Société canadienne de pharmacologie clinique, Docteur Gideon Koren, Toronto ON.

Cet exposé a aussi été révisé par le **Comité de médecine de l'adolescence** et par le **Comité de nutrition** et approuvé par le conseil d'administration de la Société canadienne de pédiatrie.