

*L'ACIDE
FOLIQUE EST ...



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG

Impressum

Auteurs :

Eichholzer Monika, Institut de médecine sociale et préventive, Université Zurich
Camenzind-Frey Esther, OFSP, Section risques nutritionnels et toxicologiques, Zurich
Amberg Judith, OFSP, Section risques nutritionnels et toxicologiques, Zurich
Baerlocher Kurt, Ancien médecin-chef de l'Hôpital des enfants de Suisse orientale, Saint-Gall
Moser Ulrich, DSM Nutritional Products Europe Ltd., Basel
Rosé Barbara, OFSP, Section risques nutritionnels et toxicologiques, Zurich
Tönz Ottmar, Ancien médecin-chef de l'Hôpital des enfants, Lucerne

Références bibliographiques :

Eichholzer M., Camenzind-Frey E., Amberg J., Baerlocher K., Moser U., Rosé B., Tönz O.
L'acide folique: indispensable au développement normal de l'embryon. Berne: Office fédéral de la santé publique (OFSP), 2008.

Mise en page : visu'l AG, Berne | **Photographies :** © ImagePoint AG, © Fotolia 2004–2008

© Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Editeur : Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Date de publication : Décembre 2008

Publication également disponible en allemand et en italien.

Source d'approvisionnement :

OFCL, Vente des publications fédérales, 3003 Berne

www.publicationsfederales.admin.ch

Numéro d'article OFCL : 311.374.f

Imprimé sur papier blanchi sans chlore

Numéro de publication OFSP : BAG VS 40EXT0817 12.08 2000 d 900 f 300 i

OFSP, Unité de direction protection des consommateurs, 3003 Berne

www.bag.admin.ch

Numéros de contrat : 02.001025/2.26.01-98, 414.0000/-22 et 08.002918

12.08 900 207111/2

* ...indispensable
au développe-
ment normal de
l'embryon.

L'approvisionnement de la population
est-il suffisant ?

Table des matières

1	Pourquoi cette brochure ?	7	9	Acide folique : remarques critiques	44
2	Qu' est-ce que l'acide folique ?	8	10	Comment améliorer la prévention des ATN en Suisse ?	52
3	Pourquoi le corps a-t-il besoin d'acide folique ?	12	10.1	Diagnostic d'ATN durant la grossesse	52
4	Folates alimentaires naturellement présents dans l'alimentation	15	10.2	Recommandations sur l'apport en acide folique : publication et mise en œuvre	52
5	Approvisionnement de la population en acide folique	16	10.3	Accroissement de la consommation d'aliments riches en folates	60
6	Acide folique et prévention des anomalies du tube neural (ATN)	25	10.4	Enrichissement des aliments en acide folique	60
6.1	Qu' est-ce qu'une ATN, comment survient-elle ?	26	11	Testez vos connaissances sur l'acide folique	68
6.2	Fréquence des ATN et sujets à risque	27	12	Réponses au test	72
6.3	Acide folique et prévention des ATN : preuves de son efficacité	29	13	Sources bibliographiques	76
6.4	Comment l'acide folique diminue-t-il le risque d'ATN ?	32	14	Adresses	85
7	Recommandations suisses pour la prévention des anomalies du tube neural	34		Remerciements	87
8	Autres avantages de l'acide folique pour la santé de l'enfant à naître	37			
8.1	L'acide folique diminue le risque d'autres malformations	37			
8.2	Acide folique, avortements spontanés et naissances gémellaires	42			



1 Pourquoi cette brochure ?

Les jalons de notre santé sont posés dès les premiers stades du développement embryonnaire. Chaque année en Suisse, quelque 50 à 60 embryons sont atteints d'une malformation de la moelle épinière dès les premières semaines de grossesse, malformation qui s'avère lourde de conséquences : le spina bifida ou « dos ouvert ». Cependant, l'apport en acide folique (vitamine B) avant même la fécondation de l'ovule diminue sensiblement le risque de spina bifida et d'autres malformations graves. Or, ce savoir n'est pas encore suffisamment traduit dans les faits en Suisse. Cette brochure s'adresse aux principaux médiateurs (médecins¹, pharmaciens, diététiciennes, droguistes, sage-femmes, enseignants, journalistes scientifiques, producteurs et distributeurs de denrées alimentaires intéressés) afin de les sensibiliser davantage à cette problématique. Elle peut également être remise directement aux femmes intéressées.

La *première partie* (chapitre 1 à 9) résume les fondements scientifiques de la prévention du spina bifida et d'autres malformations par l'apport en acide folique. Elle souligne, par ailleurs, l'importance d'un approvisionnement en acide folique suffisant pour la population en générale. La *seconde partie* (chapitre 10) analyse les moyens permettant d'améliorer la prévention du spina bifida et d'autres malformations en Suisse ainsi que les aspects dont il faut tenir compte dans ce contexte. Instante ainsi sur l'importance de la sensibilisation individuelle.

Par ailleurs, les médiateurs et les femmes trouveront dans cette brochure des réponses aux questions fréquemment posées sur cette vitamine. L'essentiel des informations figure ou est résumé dans les encadrés bleus. Leur contenu permettra de répondre aux questions du test sur l'acide folique qui figure à la fin de la brochure. Les encadrés gris fournissent, quant à eux, des indications complémentaires ou plus détaillées sur différents aspects.

¹ Afin de faciliter la lecture du texte, cette brochure utilise soit la dénomination masculine, soit la dénomination féminine (p. ex. médecins, diététiciennes) ; la dénomination non citée est cependant toujours sous-entendue.

2 Qu'est-ce que l'acide folique ?

L'acide folique ou les folates sont des termes génériques désignant tous les complexes vitaminés ayant les caractères de l'acide folique ; en France, dans la littérature spécialisée, ils sont également désignés sous le nom de vitamine B₉. En font partie les folates naturellement présents dans les aliments, appelés folates alimentaires, ainsi que l'acide folique synthétique produit artificiellement (APG)². Si, en raison de leur structure, les folates alimentaires ne sont absorbés qu'à concurrence de 50 % par l'intestin, l'acide folique synthétique sous forme galénique (comprimés, gélules, comprimés effervescent ingérés à jeun) est absorbé à presque 100 % ; l'acide folique synthétique ajouté aux aliments (aliments enrichis) est absorbé à 85 % (cf. également l'encadré « Métabolisme de l'acide folique », p. 9). Les différences dans l'absorption et dans la composition des folates alimentaires et de l'acide folique synthétique ont conduit à l'adoption du terme « équivalent folate » (D-A-CH, 2000 ; DRI, 1998) :

1 équivalent folate

- = 1 µg folate alimentaire
- = 0,5 µg acide folique synthétique sous forme galénique ingéré à jeun
- = 0,6 µg acide folique synthétique ajouté aux aliments

Pour obtenir un apport en acide folique identique, le corps doit ingérer deux fois plus de folates alimentaires que d'acide folique synthétique (forme galénique). L'acide folique étant une vitamine hydrosoluble, le corps ne peut pas le stocker en grandes quantités. Le métabolisme de l'acide folique est étroitement lié à celui d'autres vitamines B (B₁₂, B₆, B₂) (Baerlocher et al., 2002 ; SACN, 2006)

² APG = Acide ptéroylmonoglutamique

³ A ne pas confondre avec l'acide folinique, forme réduite de l'acide folique (facteur citrovorum synthétique, Leucovorin, 5-formyl-THF). Celui-ci est utilisé comme antidote et protection en cas d'intoxication grave et de traitement aux antagonistes de l'acide folique par exemple en cas d'anémie mégalo-blastique, lorsqu'un traitement à l'acide folique par voie orale n'est pas envisageable.

Métabolisme de l'acide folique/modification enzymatique

Le terme chimique de la vitamine acide folique (AF) est acide ptéroylmonoglutamique (APG), les ptéroylglutamates désignant les « folates libres ». La moitié environ des folates alimentaires sont présents sous forme de polyglutamates, conjugués avec deux à neuf molécules d'acide glutamique, qui doivent être réduits par des enzymes avant d'être absorbés par l'intestin. Ce processus digestif ne peut se dérouler intégralement pendant la durée de séjour des aliments dans l'intestin grêle. L'autre moitié des folates alimentaires est présente sous forme de monoglutamates, absorbés tels quels à plus de 90 %. Dans l'ensemble, la résorption de folates alimentaires est donc retardée et incomplète (biodisponibilité moyenne 50 %), contrairement aux monoglutamates ou à l'APG de production industrielle, qui peuvent être absorbés tels quels et complètement (100 %).

Dans l'organisme, l'acide folique doit être transformé en folates actifs : la molécule est réduite pour former le tétrahydrofolate (THF) ; ce dernier reçoit ensuite un groupe méthylène (-CH₂- ; avec fixation à N⁵ et N¹⁰), donnant naissance au 5,10-méthylène-tétrahydrofolate (= 5,10-MTHF), qui transmet à son tour son groupe méthylène pour la synthèse de l'ADN.

La réduction du 5,10-MTHF en 5-méthyl-THF constitue une autre étape tout aussi importante du métabolisme : cette conversion est due à l'enzyme méthylène-tétrahydrofolate réductase (= MTHFR) (cf. schéma du métabolisme, p. 11).

Ce groupe méthyl (CH₃-), également transmis, s'associe à l'homocystéine, qui se transforme alors en méthionine. La méthionine se rattache à l'adénosyl. L'adénosyl-méthionine ainsi formée libère à son tour l'atome de carbone pour la méthylation de l'ADN/ARN. La méthylation de l'homocystéine en méthionine se fait par la méthionine synthétase. La vitamine B₁₂ constitue une coenzyme indispensable à cette transformation. Malgré un bon apport en acide folique, une carence en vitamine B₁₂ risque donc de limiter cette réaction.

L'apport en acide folique diminue ainsi le taux d'homocystéine dans le sang. A l'inverse, ce taux augmente en cas de déficience en acide folique, entraînant certains symptômes cliniques (cf. encadré « Homocystéine », p. 13). En conséquence, il existe une corrélation inversée évidente entre l'apport en acide folique et le taux d'homocystéine dans le sang.

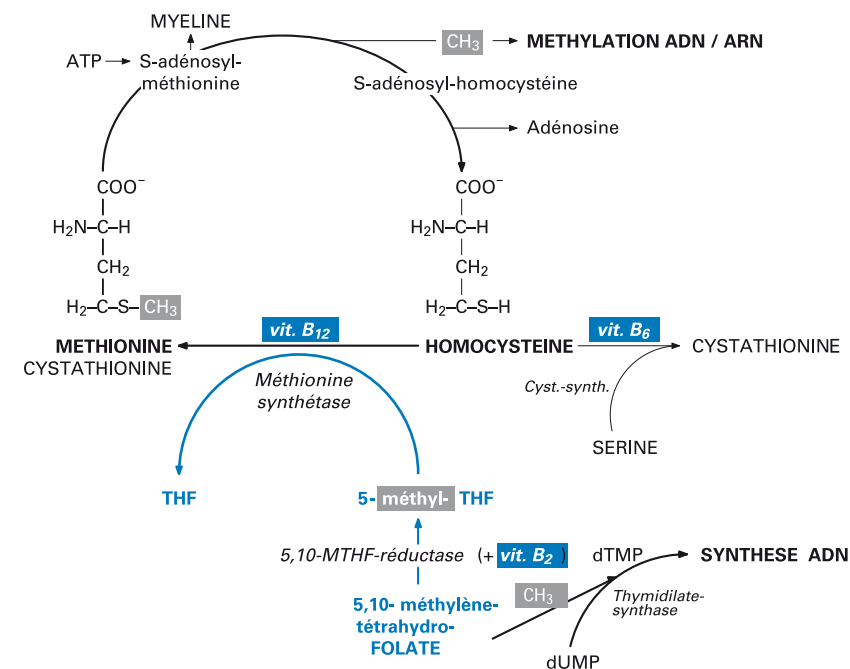
Une hyperhomocystéinémie ne résulte pas seulement d'une carence en acide folique. Elle s'observe également lors d'anomalies génétiques de la structure de la MTHFR, qui entraînent une activité insuffisante de cette enzyme. Parmi une demi-douzaine d'autres mutations enzymatiques plus rares, la MTHFR C677T (une cytosine en position 677 est remplacée par une thymidine) est la plus fréquente. Divers groupes de la population en sont atteints à une fréquence variable. Selon une étude bâloise, quelque 16 % de la population suisse seraient porteurs de cette mutation enzymatique (Fowler et Litynski, 2002). Les individus concernés ont un taux d'homocystéine légèrement accru et ont donc un risque plus élevé de contracter différentes maladies associées à un excès sanguin de cet acide aminé. Leurs besoins en acide folique sont plus importants que ceux du reste de la population.

Quel est le type de folate le mieux absorbé par le corps humain ?

L'absorption dans l'intestin atteint :

- 100 % pour l'acide folique synthétique sous forme galénique (comprimés, gélules, comprimés effervescents pris à jeun) ;
- 85 % pour l'acide folique synthétique ajouté aux aliments (produits enrichis) ;
- 50 % pour les folates alimentaires naturellement présents dans les aliments.

Métabolisme de l'acide folique



Source: Tönz, 2005

L'acide folique est un important donneur de fragments C1 pour la synthèse de l'ADN, la méthylation d'homocystéine (Hcy) en méthionine et la méthylation d'ARN et d'ADN.

3 Pourquoi le corps a-t-il besoin d'acide folique ?

L'acide folique est un donneur important de fragments C1 pour la synthèse de l'ADN intervenant dans la division cellulaire. En phase de croissance rapide, notamment lors des premières semaines de grossesse, le corps a donc besoin d'une plus grande quantité d'acide folique (cf. chapitres 5 à 8 sur la prévention des anomalies du tube neural (ATN) et autres malformations). Chez la femme (comme chez l'homme d'ailleurs), une carence en acide folique entraîne le plus souvent une anémie (appauvrissement du sang) (DRI, 1998). Elle accroît également le taux d'homocystéine dans le sang (cf. encadré « Homocystéine »), qui est un facteur de risque de maladies cardio-vasculaires et éventuellement d'autres maladies pouvant survenir en seconde moitié de vie (dépressions, démence sénile, maladie d'Alzheimer, ostéoporose, presbycusie, neuropathie diabétique, mortalité, etc.) ; ces maladies peuvent parfois également être dues à une carence en vitamines B₁₂ et B₆ (Tönz, 2005 ; Tönz, 2007 ; Folstein et al., 2007 ; Clarke, 2006).

Effet de l'acide folique dans le corps sur l'organisme

- L'acide folique est une vitamine jouant un rôle important dans la division et le fonctionnement cellulaires ; en phase de croissance rapide, notamment au cours des premières semaines de grossesse, le corps a donc besoin d'une plus grande quantité d'acide folique (cf. chapitres 5 à 8 consacrés à la prévention des anomalies du tube neural et d'autres malformations).
- Dans la plupart des cas, une déficience en acide folique entraîne une anémie (appauvrissement du sang en globules rouges).
- Une carence en acide folique accroît le taux d'homocystéine dans le sang (facteur de risque de maladies cardio-vasculaires et éventuellement d'autres maladies survenant en seconde moitié de vie).

Homocystéine

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré qui n'intervient pas dans la synthèse protéinique. L'Hcy est un intermédiaire important dans le métabolisme de la méthionine. Le schéma du métabolisme (p. 11) montre bien comment l'Hcy peut se transformer en méthionine par le transfert d'un groupe méthyl issu du 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-MTHF). Pour avoir lieu, cette réaction nécessite de la méthionine synthétase et de la vitamine B₁₂ en quantités suffisantes. La réduction de l'Hcy libre peut également être provoquée par l'adhésion de sérine, la vitamine B₆ jouant alors le rôle de cofacteur. Les recherches effectuées au cours des dernières décennies ont clairement démontré qu'un taux élevé d'Hcy dans le sang constitue un facteur de risque pour de nombreuses maladies en seconde moitié de vie (cf. plus haut, p. 12). Ce constat concerne surtout l'athérosclérose, notamment des artères coronaires et cérébrales. Le catalogue des pathologies associées à hyperhomocystéinémie s'est sensiblement étoffé, bien qu'il ne soit pas toujours clairement établi si l'Hcy est effectivement à l'origine du dysfonctionnement en question.

Malgré ces incertitudes, on recommande un apport en acide folique suffisant essentiellement pour maintenir le taux sérique d'Hcy à un niveau bas ou « normal ». Comme le taux d'Hcy augmente quelque peu avec l'âge, il est difficile d'en déterminer le niveau normal. Les valeurs se situant autour et en dessous de 10 µmol/L sont considérées comme idéales. On parle de risque accru à partir de valeurs >12 µmol/L (Stanger et al., 2003). En Suisse, 33 % des femmes et 56 % des hommes ont un taux d'Hcy supérieur à 10 µmol/L, ce qui indique que l'approvisionnement de la population en acide folique n'est pas optimal (Fowler et Litynski, 2002).



4 Folates alimentaires naturellement présents dans l'alimentation

Initialement, la présence d'acide folique a été constatée dans les légumes verts à feuilles, plus précisément dans les épinards, dont la teneur en acide folique est plutôt concentrée. Le nom de la vitamine découle ainsi du terme latin « folium » (qui signifie feuille). D'autres aliments sont également riches en acide folique : différentes sortes de choux, par exemple, les choux de Bruxelles, les brocolis, les choux-fleurs, la mâche et les haricots blancs, mais aussi les fraises, le pain complet et le foie. Mais ce sont surtout les germes de blé et le soja surtout qui ont la teneur en acide folique la plus élevée (Données suisses sur les valeurs nutritives V2.01, EPF Zurich & Office fédéral de la santé publique) (cf. p. 19 ci-après). Etant donné la consommation importante en Suisse de lait, de produits laitiers et de pommes de terre, qui sont moins riches en folates que les légumes, les fruits et les céréales, cet état de fait joue un rôle essentiel dans l'approvisionnement de la population en acide folique (Camenzind-Frey et al., 2005).

Cependant, il faut mentionner ici que les informations sur la teneur en acide folique des différents aliments varient considérablement d'une banque de données sur les valeurs nutritives à l'autre. Ces écarts peuvent, entre autres, résulter de méthodes de détermination différentes et relativement peu précises (DRI, 1998 ; Ronnenberg et al., 2002).

L'acide folique étant hydrosoluble, sensible à la lumière et à la chaleur, on estime que les aliments perdent 50 % de leur teneur même lorsqu'ils sont préparés de manière optimale. Plus de 60 % de l'apport d'acide folique étant absorbé par le biais d'aliments consommés crus, la valeur moyenne des pertes dues à la préparation (de tous les aliments, y compris ceux qui sont consommés crus) a été ramenée de 50 à 35 % dans les recommandations conjointes de l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse (D-A-CH, 2000). Le mode de conservation des aliments peut lui aussi conduire à des pertes d'acide folique considérables (www.vitamin-basics.com). Dans l'ensemble, les pertes sont nettement plus importantes pour les folates alimentaires que pour l'acide folique synthétique (SACN, 2006).

Les termes folates, acide folique et vitamine B₉

- définissent des complexes vitaminés du groupe B ayant les caractères de l'acide folique ;
- désignent les folates alimentaires et l'acide folique synthétique.
- « Folate » et « acide folique » découlent du latin « folium » (= feuille).

5 Approvisionnement de la population en acide folique

De récentes recommandations fixent l'apport quotidien en équivalents folates à 400 µg (= 0,4 mg) pour un adulte. Si ces recommandations visent en première ligne à prévenir les maladies dues à des carences, elles ont également pour but de diminuer le taux d'homocystéine dans le sang (D-A-CH, 2000 ; DRI, 1998). En effet, cela semble avoir un effet positif sur diverses maladies liées à la vieillesse (cf. p. 12). En Suisse⁴ et dans les pays de l'Union européenne⁵, la dose journalière recommandée aux adultes par la législation comporte toujours 200 µg (= 0,2 mg) d'acide folique/folacine.

4 Ordonnance du Département fédéral de l'intérieur (DFI) du 23 novembre 2005 sur l'addition de substances essentielles ou physiologiquement utiles aux denrées alimentaires, RS 817.022.32 ; ordonnance du 23 novembre 2005 sur les denrées alimentaires et les objets usuels, art. 18, al. 2, ODAIUS.

5 DIRECTIVE DU CONSEIL du 24 septembre 1990 relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires (90/496/CEE)

Acide folique et maladies cardio-vasculaires

Une concentration accrue de l'acide aminé « homocystéine » dans le sang (cf. p. 13) est considérée comme un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires. La consommation régulière d'environ 400 µg d'équivalents folates par le biais de l'alimentation (dose recommandée pour un adulte) permet de diminuer la teneur d'homocystéine dans le sang. Diverses études de cohorte ont conclu à une réduction du risque de maladies cardio-vasculaires en cas d'apport accru en acide folique. Par contre, les résultats des études examinant le taux d'acide folique dans le sang sont contradictoires.

Certaines études d'intervention randomisées analysant les effets d'une supplémentation en acide folique chez les patients atteints de maladies cardio-vasculaires (prévention secondaire) n'ont pour l'heure toujours pas démontré d'effet positif ou négatif sur le risque de récurrence de ces maladies. Par ailleurs, une seule étude (l'étude NORVIT, de prévention secondaire associé à une diminution du taux sanguin d'homocystéine par l'apport de vitamine B) a établi que l'acide folique combiné aux vitamines B₁₂ et B₆ avait tendance à aggraver notablement le risque de récurrences cardiovasculaires. Reste qu'au début des travaux, le taux plasmatique d'homocystéine de 13,1 µmol/L était proche du taux de 12 µmol/L considéré comme normal. Aucune autre étude n'est venue confirmer ce résultat jusqu'ici, et la question des mécanismes en cause reste ouverte (SACN, 2006 ; Krawinkel et al., 2006 ; Faeh et al., 2006 ; Bona et al., 2006).

Depuis que la farine a fait l'objet d'un enrichissement généralisé en acide folique, certaines études transversales américaines et canadiennes ont observé que le taux de mortalité des accidents cérébro-vasculaires, qui font également partie des maladies cardio-vasculaires, avait tendance à reculer. Cette baisse pourrait être due à une diminution des nouveaux cas et/ou aux meilleures chances de survie (Yang et al., 2006). D'après une méta-analyse portant sur huit études d'intervention (de prévention primaire pour la plupart) publiée récemment les suppléments en acide folique ont sensiblement

diminué le risque d'accident vasculaire cérébral. Dans ces différentes études, le taux sanguin initial d'homocystéine se situait entre 12,1 et 35,0 $\mu\text{mol/L}$ (Wang et al., 2007).

Pour évaluer les résultats ci-dessus, il faut savoir que l'influence, à long terme, de l'acide folique sur l'athérosclérose au stade de la prévention primaire est probablement nettement plus efficace que dans le cadre de la prévention secondaire où son influence est évaluée sur une plus courte période d'observation, chez des patients déjà atteints. De même, il ne faut pas s'attendre à ce que l'acide folique, qui semble agir par les mêmes mécanismes que les médicaments ingérés par les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires, soit encore plus efficace que lesdits médicaments. Par ailleurs, la prise supplémentaire d'acide folique par des personnes bénéficiant déjà d'un apport optimal (p. ex., grâce à l'enrichissement de la farine ou à une supplémentation, comme observé dans le cadre de l'étude VISP (Toole et al., 2004), en présence de taux sanguins adéquats d'homocystéine) laisse supposer qu'aucun effet supplémentaire n'a été généré ainsi.

Par conséquent, si les résultats négatifs recueillis dans les études de prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires sont plutôt sans surprise en revanche, ceux de la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux peuvent être considérés comme prometteurs.

Comme leur besoin en acide folique étant plus élevé durant les premières semaines de grossesse, il est recommandé aux femmes en âge de procréer qui souhaitent ou qui sont susceptibles de tomber enceintes d'augmenter leurs apports en acide folique afin de prévenir les anomalies du tube neural ATN (cf. chapitre 6 et 7).

Recommandations pour l'apport en acide folique

- Adultes en bonne santé : 400 μg (= 0,4 mg) d'équivalents foliques par jour.
- Plus 400 μg d'acide folique synthétique par jour pour prévenir les ATN.
- 1 équivalent folate = 1 μg folates alimentaires = 0,5 μg acide folique synthétique.
- Le tabac, l'alcool et certains médicaments augmentent le besoin d'acide folique.

Les folates naturellement présents dans les aliments permettent difficilement de couvrir la dose journalière de 400 μg d'équivalents folates recommandée pour un adulte (cf. également les menus proposés p. 21, 23, 24, 62).

La ration journalière de 400 μg d'équivalents folates est contenue dans :

germes de blé	114 g
soja*	178 g
haricots blancs*	180 g
mâche	250 g
foie de veau*	333 g
épinards*	417 g
choux de Bruxelles*	409 g
brocolis*	491 g
fraises	645 g
choux-fleurs*	651 g
pain complet	889 g
tomates	1667 g
pommes de terre*	1929 g
pois chiches*	3077 g

* teneur dans l'aliment cuit = teneur de l'aliment cru moins les pertes dues à la cuisson (50 %)

Source: Données suisses sur les valeurs nutritives V2.01, EPF Zurich & Office fédéral de la santé publique.

Selon l'état actuel des connaissances (Camenzind-Frey et al., 2005; Baerlocher et al., 2002; Tönz, 2007), la population suisse ne consomme pas suffisamment d'acide folique. Le 5^e rapport sur la nutrition en Suisse (2005) estime que la consommation individuelle journalière se situait à 260 µg en 1985–1987 et à 280 µg en 2001–2002. D'autres études réalisées dans différents groupes de la population ont elles aussi conclu à un apport insuffisant : parmi les écoliers vaudois, par exemple, seuls 30 % des enfants atteignaient la dose recommandée de 200 µg ; dans d'autres cantons (TI, UR, AG, ZH), 26 % seulement consommaient plus de 70 % de la quantité recommandée. En 1992, la dose journalière d'acide folique consommée par les jeunes femmes célibataires âgées de 25 à 35 ans habitant en ville de Zurich était de 122 µg (valeur médiane) (sources : cf. Tönz, 2007 et Jacob, 2001).

Il faut préciser cependant qu'une alimentation mixte ordinaire ne couvre pas les 400 µg recommandés (cf. « Folates alimentaires contenus dans un menu hivernal courant » ci-après). Une alimentation équilibrée fournit environ 250 à 350 µg de folates alimentaires (cf. p. 23, 24 « Folates alimentaires contenus dans un menu estival/hivernal équilibré »). Pour couvrir une ration de 400 µg, il faudrait manger énormément de légumes et de fruits, consommer fréquemment du foie et/ou des germes de blé ou des aliments enrichis en acide folique (cf. propositions de menus p. 62) (Tönz, 2007).

Comment augmenter la consommation d'acide folique ?

(liste des mesures par ordre d'efficacité, cf. chapitre 10, p. 52–66)

- Consommation d'aliments frais riches en folates (p. ex., choux, soja, épinards, germes de blé, fraises, foie), crus ou cuits de manière optimale (le mode de conservation et la cuisson peuvent diminuer sensiblement la teneur en folates alimentaires) (p. 15, 60).
- Consommation d'aliments enrichis en acide folique (cf. également www.folsaeure.ch et p. 61).
- Consommation d'acide folique synthétique sous forme galénique.

Folates alimentaires contenus dans un menu hivernal courant^{a, b}

Repas	Quantité (Unité)	Aliment	Folates alimentaires/ équivalents folates (µg)
Matin	100 g	Pain bis	23
	10 g	Beurre fin	0
	30 g	Confiture	0
	2 dl	Café	0
	2 dl	Lait (UHT partiellement écrémé)	8
Goûter	2 dl	Jus d'orange	40
Midi	150 g	Escalopes de porc	14
	150 g	Rösti (prêts à cuire)	42
	100 g	Choux de Bruxelles	132
Goûter	150 g (1 fruit)	Poire	15
Soir	150 g	Pain bis	35
	60 g	Fromage (Gruyère)	6
Préparation 30g huile d'olive			0
Total folates alimentaires			315
Moins 35 % pertes dues à la préparation			110
Total			205

a Consommateur moyen

b Les valeurs sont calculées d'après la teneur des aliments crus.

Source: Informations tirées des Données suisses sur les valeurs nutritives V2.01, EPF Zurich & Office fédéral de la santé publique.

Folates alimentaires contenus dans un menu hivernal équilibré^{a, b}

Repas	Quantité (Unité)	Aliment	Folates alimentaires/ équivalents folates (µg)
Matin	100 g	Pain complet (Graham)	45
	10 g	Beurre fin	0
	30 g	Confiture	0
	2 dl	Café	0
	2 dl	Lait (UHT partiellement écrémé)	8
Goûter	100 g (1 fruit)	Banane	23
Midi	100 g	Emincé de poulet	9
	70 g (cru) ^c	Pâtes (sans œufs)	24
	150 g	Salade de chou rouge	65
	100 g (1-2 fr.)	Mandarines	26
Goûter	150 g	Pomme	20
Soir	150 g	Pommes de terre râpées cru	56
	150 g	Séré maigre	29
	20 g	Persil	26
	25 g	Mâche	40
	150 g	Salade de carottes (carottes crues)	45
Préparation salade 30g huile d'olive			0
Total folates alimentaires			416
Moins 35 % pertes dues à la préparation			146
Total			270

a Composé selon les règles d'une alimentation variée et équilibrée (5 par jour ; cf. <http://www.5parjour.ch>)

b Les valeurs sont calculées d'après la teneur des aliments crus.

c Le poids de l'aliment cuit équivaut au triple du poids de l'aliment cru

Source: Informations tirées des Données suisses sur les valeurs nutritives V2.01, EPF Zurich & Office fédéral de la santé publique.

Folates alimentaires contenus dans un menu estival équilibré ^{a, b}

Repas	Quantité (Unité)	Aliment	Folates alimentaires/ équivalents folates (µg)
Matin	60 g	Flocons d'avoine	20
	180 g (1 pot)	Yaourt aux fruits (part. écrémé)	11
	2 dl	Jus d'oranges	40
	2 dl	Thé (sans sucre) avec 50 ml lait (partiellement écrémé)	10
Goûter	100 g (1 fruit)	Pêche fraîche	16
Midi	50 g (cru) ^c	Lentilles avec	100
	50 g	Oignons	10
	50 g (cru) ^c	Riz (parboiled)	10
	150 g	Brocolis	165
	16 g (1 barre)	Chocolat (au lait)	2
	150 g	Framboises	60
Soir	100 g	Pain bis	23
	50 g	Fromage (Emmental, Gruyère)	5
	20 g	Salade pommée	8
	100 g	Salade de fenouil cru	55
Pour la préparation de la salade et des lentilles 30g huile d'olive			0
Total folates alimentaires			535
Moins 35 % pertes dues à la préparation			187
Total			348

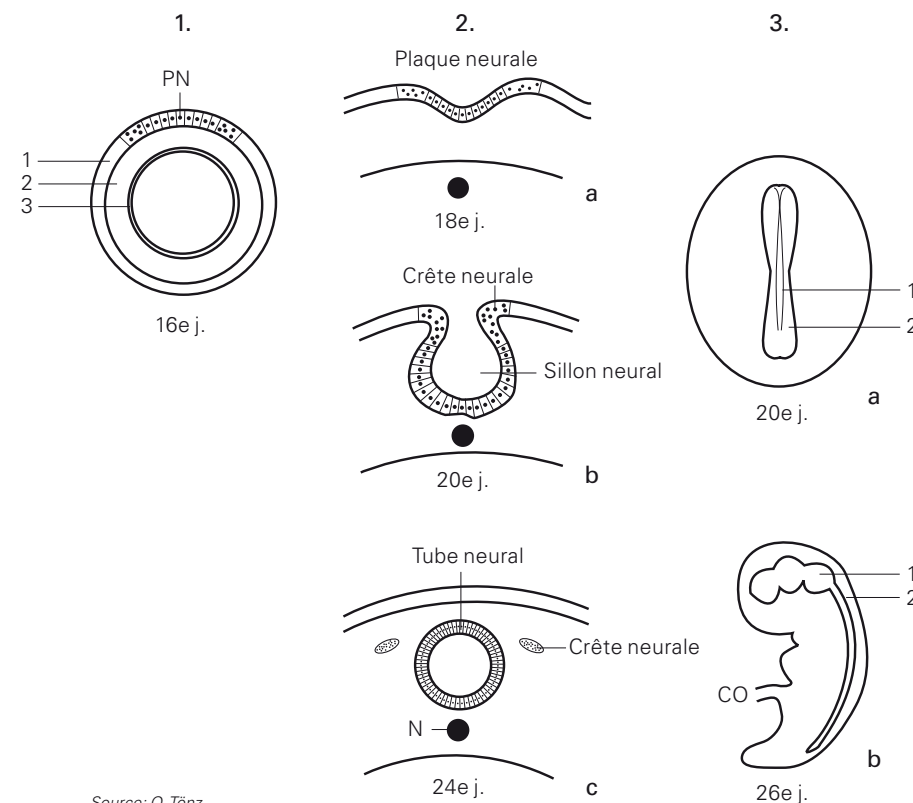
a Composé selon les règles d'une alimentation variée et équilibrée (5 par jour ; cf. <http://www.5parjour.ch>)

b Les valeurs sont calculées d'après la teneur des aliments crus.

c Le poids de l'aliment cuit équivaut au triple du poids de l'aliment cru

Source : Informations tirées des Données suisses sur les valeurs nutritives V2.01, EPF Zurich & Office fédéral de la santé publique.

6 Acide folique et prévention des anomalies du tube neural (ATN)



Source: O. Tönz

Développement embryonnaire du tube neural (16.–26. j. p. conc.)

1. Poche amniotique en coupe transversale avec les trois feuillets embryonnaires (1) ectoderme, (2) mésoderme, (3) endoderme, et la plaque neurale (PN)
2. **a.)** formation du sillon neural ; **b.)** formation d'un bourrelet neural ; **c.)** tube neural fermé ; N = notocorde = emplacement de la colonne vertébrale
3. **a.)** embryon de dos avec plaque neurale (2) et sillon neural (1) **b.)** embryon en coupe longitudinale 1. formation de l'encéphale (prosencephale, mésencéphale et rhombencéphale), 2. moelle épinière .CO = cordon ombilical (sommets-bas du crâne 5 mm)

6.1 Qu'est-ce qu'une ATN, comment survient-elle ?

Le système nerveux central commence à se former très tôt dans le développement embryonnaire, vers le 18^e jour après la fécondation de l'ovule. Le cerveau et la moelle épinière se développent à partir de la couche cellulaire externe de l'embryon, à savoir l'ectoderme. Celui-ci s'épaissit « sur le dos » du minuscule embryon (3–4 mm seulement) pour former la plaque neurale. Celle-ci se creuse bientôt d'un sillon, dont les parois se rapprochent toujours plus, jusqu'à ce qu'elles se rejoignent : le processus commence dans la région de la nuque, puis continue vers le haut et vers le bas en direction des bords de la plaque neurale, pour finalement former le tube neural (cf. illustration). Ce processus extrêmement critique se termine vers le 26^e jour de grossesse. Si la soudure des deux parois du tube neural est incomplète, apparaissent alors des malformations du système nerveux central appelées anomalies du tube neural (ATN) (Sadler, 2003).

Une soudure incomplète dans la région lombaire, au niveau de la nuque et de la tête empêche les os (arc vertébral, os crâniens) et la peau de cette partie du corps de se « fermer ». L'enfant naît avec un dos « ouvert » (spina bifida ; myéloméningocèle) ou avec une anencéphalie (absence de cerveau, boîte crânienne ouverte).

Les enfants anencéphales sont mort-nés ou décèdent peu de temps après la naissance. Les nouveau-nés atteints de spina bifida, en revanche, survivent presque tous, souvent grâce à un important dispositif de mesures médicales et chirurgicales. La plupart restent lourdement handicapés. Le tableau clinique le plus fréquent comprend une paralysie et une insensibilité des membres inférieurs, des incontinences anale et urinaire. Presque tous souffrent également d'une hydroencéphalie, et 20% des ATN sont combinées avec d'autres malformations.



Enfant avec spina bifida

Photo: R. Zimmermann,
Hôpital universitaire de Zurich,
Clinique obstétrique

Il existe deux méthodes pour dépister une éventuelle ATN durant la grossesse. La première consiste à déterminer le taux d'alpha-1-fœtoprotéine (AFP). Les mères portant un enfant atteint de spina bifida ont un taux sérique d'AFP élevé, celles qui portent un enfant anencéphale un taux sérique très élevé. Cette méthode peut être pratiquée par tous les médecins, mais il est parfois difficile de déterminer avec certitude si un enfant est atteint ou non. D'autre part, le taux d'AFP peut être accru pour de multiples autres raisons. Enfin, cette méthode ne fournit que des indices qui ne permettent toutefois pas de poser un diagnostic. La seconde méthode consiste à détecter directement la malformation à l'aide d'un examen ultrasonographique, en recherchant les changements morphologiques de la tête de l'enfant observés en cas de spina bifida. Cette méthode a l'avantage de permettre un dépistage immédiat. En revanche, son inconvénient réside dans le fait que le médecin investigateur doit disposer d'une grande expérience. Ainsi, des pays comme la France ont opté pour le dosage de l'AFP à large échelle, car cette méthode leur offrait un dépistage plus efficace que l'examen ultrasonographique (Muller, 2003).

Les recherches en vue d'un traitement chirurgical intra-utérin (c'est-à-dire en cours de grossesse) du spina bifida n'ont pas encore donné suffisamment de résultats pour qu'il soit possible d'évaluer l'évolution à long terme de ce type de traitement, et notamment les risques encourus par la mère et l'enfant (Botto et al., 1999 ; Sutton, 2008 ; Mitchell et al., 2004).

6.2 Fréquence des anomalies du tube neural et sujets à risque

La fréquence des ATN varie d'un pays à l'autre : selon les cas, elles peuvent concerner 1 enfant sur 10'000 ou jusqu'à 5 enfants sur 10'000 (soit moins de 1‰ jusqu'à 5‰). En comparaison internationale, la Suisse est un pays à risque faible (près de 1‰) (Botto et al., 1999). Il ne s'agit pas de chiffres constants : autrement dit, la fréquence des ATN peut évoluer, par exemple, suite à des interventions. Dans les pays où la fréquence était initialement élevée (p. ex., les États-Unis, le Canada, le Chili, l'Irlande et l'Angleterre), les cas d'ATN diminuent (pour certains depuis longtemps déjà) (Eichholzer et al., 2006 ; cf. également p. 33).

La Suisse recense chaque année quelque 50 à 60 enfants ou embryons atteints d'une ATN (Tönz, 2008). À noter que le risque de récurrence est bien

plus élevé. En effet, pour une mère qui a déjà donné naissance à un enfant atteint d'une ATN, le risque d'avoir un autre enfant souffrant de la même malformation est de 3 à 5 %. Malgré cela, 95 % de tous les enfants atteints d'ATN ont des frères et sœurs en bonne santé (DRI, 1998). Des fluctuations saisonnières, des épisodes épidémiques, les tendances évolutives à plus long terme de la fréquence des ATN ainsi que les résultats d'études sur les migrants indiquent qu'en plus des facteurs génétiques des facteurs environnementaux, au sens large, jouent également un rôle. Reste qu'il est difficile de les identifier. Le taux des ATN est plus élevé chez les mères diabétiques. Certains médicaments, notamment les antagonistes de l'acide folique, peuvent interagir avec cette vitamine et ainsi aggraver le risque d'une grossesse avec ATN. Mentionnons, dans ce contexte, les antiépileptiques (phénytoïne), certains antibiotiques (triméthoprim = Bactrim®, pyriméthamine [Daprim®, Fansidar®]) et antimétabolites (méthotrexate). D'autres facteurs entrent aussi en ligne de compte : fièvre en début de grossesse, obésité ou diarrhée de la mère. Comme les ATN sont plus fréquemment constatées dans les milieux défavorisés, on en a déduit relativement tôt déjà que l'alimentation pouvait y jouer un rôle clé (Mitchell et al., 2004 ; Botto et al., 1999 ; Elwood et al., 1992 ; Wasserman et al., 1998 ; Eichholzer et al., 2006 ; Eichholzer, 2006). Certaines études des années 70 ont démontré que l'ingestion d'acide folique par les mères ayant un enfant atteint d'une ATN était inférieure à celle des mères ayant mis au monde un enfant en bonne santé (Smithells et al., 1976). Cette constatation a, entre autres, donné lieu à des recherches plus poussées sur le rôle que joue l'acide folique dans la prophylaxie des ATN.

Le risque d'anomalies du tube neural dépend de facteurs génétiques et environnementaux, soit

- du fait que l'enfant précédant soit atteint d'une ATN ;
- de l'apport nutritionnel (insuffisant) en acide folique de la mère ;
- de la prise de certains médicaments (p. ex., antagonistes de l'acide folique) ;
- de la catégorie sociale et du régime alimentaire correspondant ;
- de la santé de la mère (facteurs de risque, p. ex., diabète, crises d'épilepsie, obésité).

6.3 Acide folique et prévention des ATN : preuves de son efficacité

L'hypothèse selon laquelle une supplémentation en acide folique est susceptible de diminuer le nombre d'ATN a été vérifiée dans une série d'études de type cas-témoins, de cohorte et d'intervention ; celles-ci fournissent les meilleures preuves de l'efficacité de l'acide folique.

Argumentation épidémiologique

Le rôle de l'acide folique dans la prévention de malformations est vérifié dans des études épidémiologiques, c'est-à-dire à l'aide d'études de cas-témoins, de cohorte et d'intervention.

Les études de cas-témoins procèdent à une comparaison rétrospective de la prise d'acide folique par des sujets malades et en bonne santé. Le mode de sélection et les informations sont cependant sujets à des biais. Ce risque est moindre dans les études de cohorte, qui collectent les informations déterminantes avant l'apparition de la maladie/malformation. Néanmoins, ni l'une ni l'autre étude ne permet d'exclure tout facteur de confusion (confounders) dans l'interprétation des résultats. Les études d'intervention randomisées, en revanche, peuvent le faire grâce à la répartition aléatoire des sujets entre groupe bénéficiant du traitement et groupe placebo. Elles fournissent par ailleurs la meilleure preuve de causalité ; reste que, souvent, elles ne sont pas réalisables.

Pour pallier ce manque, la causalité d'un lien observé est alors déduite de l'ensemble des études, en tenant compte de divers critères (p. ex., résultats de l'expérimentation animale, des études de cultures cellulaires portant sur les mécanismes potentiels en cause ou des études de cas-témoins et de cohorte (Gutzwiller et Paccaud, 2007).

Une étude d'intervention analysant la récurrence des ATN a permis de constater que pour les femmes qui avaient pris 4000 µg d'acide folique par jour, avec ou sans autres vitamines, durant la phase périconceptionnelle (soit avant, pendant et après la conception), le risque avait diminué de 72 % en comparaison des femmes du groupe placebo n'ayant pas pris de supplément

(avec ou sans autres vitamines) (MRC, 1991). En 1983, Smithells et al. ont réalisé une étude d'intervention non randomisée au cours de laquelle des femmes ayant mis au monde un enfant atteint d'une ATN ont ingéré une préparation multivitaminée contenant 360 µg d'acide folique. Celles à qui l'on avait administré les multivitamines dès les premières semaines de la grossesse ont vu le risque d'avoir un deuxième enfant atteint d'une ATN diminuer de 86 % par rapport aux femmes qui n'avaient pas pris de supplémentation (Smithells et al., 1983).

Une étude d'intervention randomisée réalisée sur plus de 5000 femmes hongroises a analysé l'impact de la prise de comprimés vitaminés enrichis à l'acide folique durant la période périconceptionnelle (soit au minimum un mois avant la conception et au moins deux mois après la disparition des menstruations) sur le risque de survenance d'une ATN. Aucun cas d'ATN n'a été constaté chez les femmes à qui l'on avait administré quotidiennement 800 µg d'acide folique dans une préparation aux multivitamines et aux sels minéraux ; parmi les femmes qui n'avaient reçu que des oligo-éléments par contre, six cas ont été recensés (Czeizel et Dudas, 1992).

Par ailleurs, la portée d'une campagne a été vérifiée en Chine dans une région à faible fréquence d'ATN et dans une région à fréquence élevée. Cette campagne encourageait les femmes susceptibles de tomber enceintes à acheter ou à ingérer une supplémentation de 400 µg d'acide folique. Dans les régions à fréquence d'ATN élevée, le risque a diminué de 79% pour les femmes qui ont pris 400 µg d'acide folique durant la période périconceptionnelle par rapport à celles n'ayant pas pris de supplémentation et de 41 % dans les régions à faible fréquence (Berry et al., 1999).

A une exception près, les résultats des différentes études de cas-témoins et de cohorte sont venus confirmer les conclusions des études d'intervention citées ci-après (sources : cf. DRI, 1998 et Botto et al., 1999).

Une étude réalisée en Irlande, pays à incidence d'ATN relativement élevée, a estimé qu'un apport de 400, 200 et 100 µg d'acide folique sous forme de comprimés devait diminuer le risque d'ATN respectivement de 47 %, 41 % et 22 % (Daly et al., 1997, Daly et al., 1995, Botto et al., 1999, DRI, 1998).



6 L'incidence mesure le nombre de cas d'une maladie donnée apparus pendant une période donnée (le plus souvent un an) dans une population donnée (Gutzwiler et Paccaud, 2007).

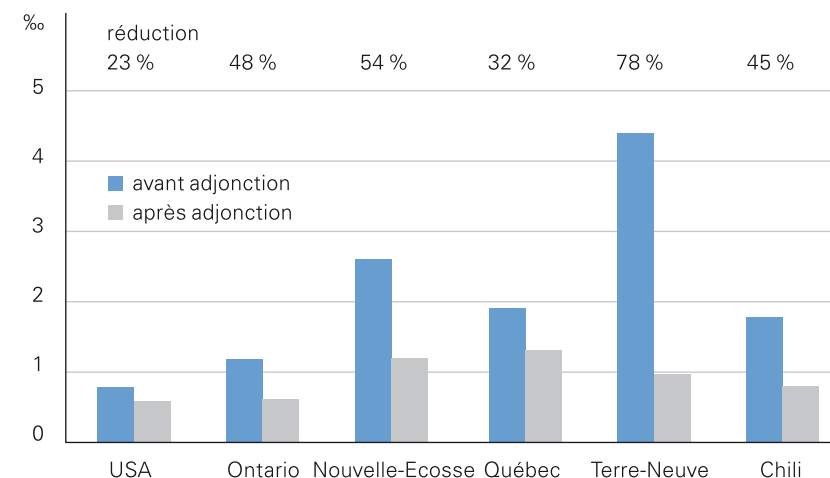
La figure ci-après montre la diminution des cas d'ATN dans les pays ayant décidé d'enrichir la farine en acide folique, à savoir les États-Unis, le Canada et le Chili. La baisse varie entre 21 et 78 %. La diminution la plus importante (78 %) a été observée dans une province canadienne où l'incidence naturelle était très élevée. Les données empiriques indiquent que l'effet prophylactique de l'acide folique est accru dans les régions à incidence d'ATN élevée. Au Canada, l'adjonction d'acide folique dans les aliments a pratiquement supprimé les grands écarts entre les régions. La prévalence⁷ d'ATN qui en résulte pour le Canada est désormais comparable à celle de la Suisse (Eichholzer et al., 2006 ; de Wals et al., 2007). De Wals et al. (2007) ont représenté la diminution du risque dans les différentes provinces canadiennes sur une ligne de régression. Si la réduction linéaire des risques peut être extrapolée, l'acide folique devrait permettre de ramener la fréquence d'ATN actuelle au Canada de 9 à 6 cas pour 10 000 naissances, autrement dit la réduire de 30 % à l'avenir. L'incidence d'ATN étant plutôt modeste en Suisse, la diminution du risque devrait se situer dans le même ordre de grandeur (environ 25–30 %).

6.4 Comment l'acide folique diminue-t-il le risque d'ATN ?

Les recherches n'ont pas permis d'établir par quel mécanisme l'acide folique diminue le risque d'ATN. En règle générale, on n'observe pas de carence en acide folique proprement dite qui s'accompagnerait d'anomalies de la formule sanguine et d'un taux de folates érythrocytaires et plasmatiques anormalement bas. Un apport élevé en acide folique pourrait préserver son métabolisme en compensant des déficiences enzymatiques et donc remédier ainsi aux anomalies de synthèse de l'ADN lors du stade de formation du tube neural (cf. encadré Métabolisme de l'acide folique/Modifications enzymatiques, p. 9) (Fleming, 2001 ; Mitchell et al., 2004 ; Blom et al., 2006).

⁷ La prévalence désigne le nombre total de maladies ou de tout autre événement médical à un moment donné dans une population donnée (Gutzwiller et Paccaud, 2007).

Incidence d'anomalies du tube neural avant et après adjonction d'acide folique à la farine panifiable



Les chiffres tiennent compte des naissances et des enfants mort-nés, des cas diagnostiqués avant la naissance et des interruptions volontaires de grossesse

Sources: Tönz, 2007; Eichholzer et al., 2006

Les anomalies du tube neural (ATN)

- sont dues à la fusion incomplète du tube neural dans les 26 jours suivant la fécondation de l'ovule;
- correspondent à des malformations du cerveau et de la moelle épinière;
- englobent pour l'essentiel le spina bifida (absence de fermeture de la colonne vertébrale) et l'anencéphalie (absence de cerveau, boîte crânienne ouverte).
- En Suisse, l'apport en acide folique permettrait de prévenir quelque 25–30 % des 50 à 60 cas annuels (naissances et avortements).

7 Recommandations suisses pour la prévention des anomalies du tube neural

Vu l'état actuel des connaissances scientifiques en matière de prévention des ATN, la Suisse – comme d'autres pays – recommande à toutes les femmes qui souhaitent ou qui sont susceptibles de devenir enceintes d'opter pour une alimentation riche en folates (légumes et fruits frais, produits complets). Est conseillée, en outre, la prise ininterrompue et quotidienne de 400 µg d'acide folique synthétique sous forme de comprimés ou de gélules, de préférence une préparation multivitaminée⁸, et ce, jusqu'à douze semaines après la conception. Cette supplémentation de 400 µg d'acide folique synthétique ne peut être couverte par les folates naturellement présents dans les aliments. Pour les femmes qui ont déjà mis au monde un enfant atteint d'une ATN, la prévention joue un rôle particulièrement important. Il incombe au médecin traitant de prescrire un traitement prophylactique approprié (Tönz et al., 1996 ; Tönz, 2007 ; Baerlocher et al., 2002).

⁸ En cas de prise d'acide folique sous forme de préparation, il est recommandé de renoncer à une consommation complémentaire d'acide folique par le biais d'aliments fortement enrichis en folates (cf. p. 61).

De quoi faut-il tenir compte dans la prévention des ATN par l'acide folique ?

- Pour que les tissus disposent de suffisamment d'acide folique au moment de la fermeture du tube neural, il est recommandé aux femmes qui souhaitent ou qui peuvent tomber enceintes de prendre une supplémentation quotidienne de 400 µg d'acide folique synthétique sous forme de comprimés ou de gélules, de préférence une préparation multivitaminée, et ce, jusqu'à douze semaines après la conception (= période péri-conceptionnelle).
- Le tube neural se ferme déjà dans les 26 jours suivant la fécondation, c'est-à-dire avant même que de nombreuses femmes sachent qu'elles sont enceintes.
- Dans les pays occidentaux, en moyenne 40% des grossesses ne sont pas planifiées⁹ (Ray et al., 2004).
- Voilà pourquoi il est recommandé à toutes les femmes susceptibles de tomber enceintes (p. ex., après l'arrêt de la pilule contraceptive) de prendre une supplémentation quotidienne de 400 µg d'acide folique sous forme galénique (comprimés, gélules, comprimés effervescents).
- Cette quantité ne peut être couverte par la consommation d'aliments riches en folates (cf. p. 60).
- L'apport en acide folique ne permet pas de prévenir tous les cas d'ATN.
- L'acide folique permet vraisemblablement de compenser des déficiences enzymatiques du métabolisme de l'acide folique.

⁹ L'expression « grossesse non planifiée » ne précise nullement si une telle grossesse est souhaitée ou non.



8 Autres avantages de l'acide folique pour la santé de l'enfant à naître

8.1 L'acide folique diminue le risque d'autres malformations

Certains éléments indiquent que, lorsqu'il est combiné à d'autres vitamines, l'acide folique permet de prévenir d'autres malformations. Lors de l'étude d'intervention hongroise de 1992, déjà mentionnée précédemment (Czeizel et Dudas, 1992 ; cf. p. 30), non seulement le groupe ayant pris les préparations multivitaminées et de sels minéraux (comprenant 800 µg d'acide folique) n'a connu aucun cas d'ATN, mais le risque « d'autres malformations » (hors ATN) a également été réduit de moitié. Au vu des résultats de cette étude ainsi que ceux d'autres travaux, une diminution des risques est à prévoir particulièrement en ce qui concerne le cœur, les voies urinaires, les membres, la mâchoire, les lèvres et le palais (Baerlocher et al., 2002 ; Butterworth et Bendich, 1996 ; Baley et Berry, 2005 ; Tönz, 2005 ; Yazdy et al., 2007 ; Eichholzer, 2007).

Fentes labio-maxillo-palatines (fentes LMP)

Les fentes labio-maxillo-palatines (couramment appelées « bec-de-lièvre ») font partie des malformations les plus fréquentes. Un enfant sur 500 à 1000 naît avec ce type d'anomalie qui lui déforme le visage. Les fentes LMP apparaissent entre la 5^e et la 8^e semaine du développement embryonnaire. L'étiologie de ces malformations n'a toujours pas été définitivement clarifiée à ce jour. Les chercheurs tablent sur une combinaison de facteurs génétiques et exogènes. L'apparition de fentes LMP est elle aussi liée à la formation du tube neural au stade embryonnaire. En effet, les parties médianes du visage se forment à partir de la crête neurale, qui, à l'instar du tube neural, se développe à partir de la plaque neurale (p. 25). Par conséquent, l'acide folique permettrait, en partie, de prévenir la formation de fentes LMP. La diminution des cas consécutive à l'obligation d'enrichir la farine en acide folique aux Etats-Unis vient confirmer cette hypothèse. Dans huit études de cas-témoins sur treize, l'apport d'acide folique et/ou de multivitaminés a entraîné une réduction notable du risque de fentes LMP et de malformations connexes. Par contre, quatre études de cohorte n'ont pas réussi à démon-

trer l'existence d'une quelconque corrélation. Selon une ancienne étude d'intervention non randomisée, en revanche, l'administration de 10'000 µg d'acide folique sous forme de préparations multivitaminées a permis de réduire le taux de récurrence de fentes labiales avec ou sans fentes palatines de 65 % (Eichholzer, 2007 ; Tönz, 2005 ; Yazdy et al., 2007). Dans l'une des études de cas-témoins précitées (Wilcox et al., 2007), une supplémentation quotidienne d'au moins 400 µg d'acide folique en tout début de grossesse a considérablement diminué le risque de fentes labiales avec ou sans fentes palatines. Quant à l'étude de cas-témoins de van Rooij et al. (2004), elle a démontré que l'administration périconceptionnelle d'une supplémentation en acide folique à raison de 400 µg à 500 µg par jour diminuait le risque de fentes labiales avec ou sans fentes palatines de 47 % par rapport aux mères qui n'avaient pris aucune supplémentation. 93 % des mères suivies dans le cadre de cette étude ingéraient des suppléments contenant uniquement de l'acide folique.

Malformations cardiaques congénitales

Parmi les infirmités congénitales lourdes, les malformations cardiaques congénitales sont les plus fréquentes et touchent environ 1 % des nouveau-nés. Dans ce cas aussi, l'étude d'intervention hongroise sur la prévention des ATN et deux études de cas-témoins sur quatre ont conclu à une éventuelle action préventive de l'acide folique (Bailey et Berry, 2005 ; Botto et al., 2003 ; Tönz, 2005 ; Butterworth et Bendich, 1996). Ces observations cliniques ont été corroborées par une augmentation du taux sanguin d'homocystéine et par des anomalies enzymatiques en surnombre (cf. p. 10) observés chez les mères d'enfants atteints (Kapusta et al., 1999). Les principaux progrès ont été enregistrés surtout dans le cas de malformations des cloisons entre l'aorte et l'artère pulmonaire, et les ventricules (tétralogie de Fallot). Le cloisonnement des grands vaisseaux et le septum interventriculaire sont également formés à partir de tissus de la crête neurale (cf. ill. p. 25). Le risque de ces malformations a pu être réduit jusqu'à concurrence de 58 % (Botto et al., 2003).

Autres malformations

Etant donné que les voies urinaires excrétrices ne se développent pas à partir de la plaque neurale au stade embryonnaire (cf. p. 25), il est d'autant plus étonnant que c'est précisément pour ce type de malformations que le taux de réduction le plus élevé ait été constaté (Tönz, 2005) : dans les deux études mentionnées, à savoir l'étude d'intervention hongroise sur la prévention des ATN (Czeizel, 1996) et une étude de cas-témoins (Li et al., 1995), le risque a diminué de 78 % pour la première et de 85 % pour la seconde chez les sujets qui prenaient, à titre préventif, des préparations multivitaminées contenant de l'acide folique. D'autres études (Butterworth et Bendich, 1996 ; Tönz, 2005) ont par ailleurs signalé un recul des malformations des membres de quelque 35 % grâce à la prise de produits multivitaminés enrichis en acide folique. Ces malformations étant extrêmement rares, la pertinence statistique est difficile à établir. Si l'étude d'intervention hongroise a manqué ce seuil de peu, l'étude de cas-témoins l'a légèrement dépassé. Selon les observations de différents auteurs, il en va de même pour les anomalies de l'ouverture anale (anatrésie ou sténose anale), mais parfois dans une proportion moins significative. D'autre part, Czeizel (2004) a observé une diminution des cas d'hypospadias, de sténose du pyllore, de polydactylie, ainsi que de multiples autres malformations.

L'acide folique est-il le seul facteur préventif des malformations autres que l'ATN ?

Les résultats disponibles sur les malformations autres que l'ATN proviennent presque tous d'études ayant analysé l'influence de l'acide folique en combinaison avec d'autres vitamines. La diminution du risque constatée pourrait donc tout autant être due à d'autres micro-éléments contenus dans cette supplémentation. En dépit du rôle incontesté de l'acide folique dans la prévention des ATN, les études d'intervention qui permettraient de prouver définitivement cette causalité ne peuvent pas être réalisées pour des raisons éthiques. C'est pourquoi, l'importance de l'acide folique doit être démontrée au moyen d'études de cohorte menées avec soin. Il convient de vérifier également : l'hypothèse selon laquelle l'administration de vitamines complémentaires renforcerait l'efficacité de la prévention de nombreuses malformations (ATN incluse) (Tönz, 2005, Eichholzer, 2007).

Le potentiel préventif de l'acide folique concerne différentes malformations :

a) potentiel très élevé

- anomalies du tube neural

b) potentiel élevé (préparations multivitaminées avec acide folique)

- malformations cardiaques congénitales
- fentes labio-maxillo-palatines
- malformations des voies urinaires
- fermeture de l'ouverture anale
- malformations des membres

c) potentiel éventuel

- autres malformations, telles que l'hypospadias, la sténose du pyllore, etc.

Autres avantages de la prévention à l'acide folique pour l'enfant

Non seulement l'acide folique (AF) prévient les malformations, mais il veille également au bon déroulement de la formation de l'ADN et de la réplication des chromosomes. Voilà qui explique pourquoi les enfants ayant bénéficié d'un apport en AF optimal durant leur période fœtale sont plus rarement atteints de lésions cancéreuses malignes (néoplasies) par la suite. Sont concernées les tumeurs et leucémies infantiles, provoquées par une perturbation au stade fœtal de la synthèse de l'ADN : à savoir le neuroblastome et les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), notamment le médulloblastome. Sans compter que l'AF peut avoir une influence favorable en cas de division chromosomique erronée (syndrome de Down).

Le neuroblastome est une tumeur hautement maligne qui se développe à partir du tissu nerveux sympathique, le plus souvent de la glande médullosurrénale ; les enfants atteints ont très peu de chances de survivre. Un apport en vitamines optimal durant la grossesse a permis de réduire le risque de neuroblastome de 30–40 % (Olshan et al., 2002 ; French et al., 2003), voire de 72 % (Michalek et al., 1996).

Le risque de médulloblastome (= tumeur de la région postérieure de l'encéphale) a été analysé dans le cadre d'une vaste étude multicentrique internationale : dans les cas où la mère avait pris des produits multivitaminés avec de l'acide folique tout au long de la grossesse, le risque se situait à 50 % durant les cinq premières années de l'enfant (Preston-Martin et al., 1998). D'autres observations viennent confirmer ces résultats (Foreman, 1993).

De récentes recherches n'ont pas pu corroborer le rôle de l'AF dans la prévention de la leucémie lymphoblastique aiguë infantile (Thompson et al., 2001 ; Dockerty et al., 2007). Seuls ont pu être confirmés les résultats favorables – réduction de 37 % – obtenus pour les leucémies dans le cas du syndrome de Down (Ross et al., 2005).

Quatre faits sont établis pour ce qui concerne le syndrome de Down (= trisomie 21). 1.) Les expériences réalisées sur des animaux ont démontré qu'une méthylation insuffisante des chromosomes entrave leur division (Moyers et Bailey, 2001). 2.) Les mères d'enfants trisomiques présentent en moyenne des taux d'homocystéine nettement plus élevés (James et al., 1999). 3.) Pour les femmes à MTHFR C677T moins active, le risque d'avoir un enfant trisomique est 2,6 fois plus élevé ; il augmente à 4,1 en présence de mutants supplémentaires (James et al., 1999). 4.) Le fait que les cas de leucémie sont 20 fois plus nombreux et les défauts cardiaques congénitaux 40 fois plus fréquents (prévention par AF possible pour l'un et l'autre) chez les enfants atteints du syndrome de Down indique l'existence d'un lien entre le métabolisme de l'AF et la trisomie 21.

Malheureusement, le succès de l'effet prophylactique de l'AF sur le syndrome de Down se fait attendre. La réduction chromatique erronée (=non-disjonction) peut survenir au cours de l'une des deux divisions méiotiques de l'ovocyte. Chez les filles, la première division réductionnelle a lieu vers la fin de la période fœtale. Dès sa naissance, la mère d'un enfant trisomique porte ainsi dans ses ovaires un nombre d'ovules contenant non pas un, mais deux exemplaires du chromosome 21. Lorsque le spermatozoïde du père vient féconder l'ovule, un chromosome 21 supplémentaire vient alors s'ajouter aux

deux premiers, donnant naissance à un embryon trisomique. La seconde division méiotique a lieu peu avant la fécondation de l'ovule. La réduction chromatique erronée se fait au cours de cette seconde division méiotique dans seulement 23 % des cas de trisomie 21. Dans 65 % des cas, elle intervient déjà lors de la première division méiotique, c'est-à-dire peu avant la naissance de la mère. Par conséquent, une réduction notable des cas de trisomie 21 n'est à prévoir que 30 ans environ après l'introduction d'une prophylaxie générale à l'AF.

8.2 Acide folique, avortements spontanés et naissances gémellaires

Une étude de cas-témoins chinoise a permis de démontrer que le risque d'avortement spontané était plus élevé chez les femmes n'ayant pas bénéficié d'un apport en acide folique et en vitamine B₆ suffisant avant la conception que pour celles en ayant reçu suffisamment (Ronneberg et al., 2002). En Suède par contre, une étude de cas-témoins a conclu que plus le taux de folates plasmatique était élevé, plus le risque d'avortements spontanés récurrents augmentait (George et al., 2006). Par ailleurs, parmi les femmes examinées au cours de l'étude d'intervention hongroise mentionnée précédemment (cf. p. 30), le groupe qui prenait des vitamines (800 µg d'acide folique inclus) a recensé davantage d'avortements, de naissances gémellaires et d'enfants présentant un poids faible que le groupe qui n'a reçu que des oligo-éléments (Czeizel et Dudas, 1992 ; Czeizel et al., 1994 ; Hook et Czeizel, 1997).

Le taux accru de naissances gémellaires, attesté par une autre étude suédoise, a notamment suscité l'inquiétude : sur le plan statistique en effet, le risque de lésions cérébrales est légèrement plus élevé pour les jumeaux (Ericson et al., 2001 ; Umstad et Gronow, 2003). L'étude d'intervention randomisée consacrée à la récurrence des ATN (cf. p. 29) n'a, en revanche, constaté aucune augmentation des naissances gémellaires ou avortements suite à l'administration de produits multivitaminés contenant 4000 µg d'acide folique (Wald et Hackshaw, 1997 ; Mathews et al., 1999). De même, l'administration de 400 µg d'acide folique en phase périconceptionnelle dans le

cadre de la campagne chinoise n'a pas eu d'effet sur le taux d'avortements spontanés et le nombre de naissances multiples (Wang et al., 2001 ; Gindler et al., 2001 ; Li et al., 2003). D'autres vitamines pourraient être à l'origine de l'augmentation des naissances gémellaires observée (Katz et al., 2001 ; Muggli et Halliday, 2007). Trois études américaines n'ont enregistré aucun accroissement particulier des naissances gémellaires consécutif à l'enrichissement de la farine en acide folique (Signore et al., 2005 ; Waller et al., 2003 ; Shaw et al., 2003). En revanche, il est possible qu'un apport important renforce la probabilité de naissances gémellaires dans le cadre d'une fertilisation in vitro (= FIV) des femmes ayant eu recours à un transfert de plusieurs embryons (Haggarty et al., 2006). Le rapport du SACN (2006) en conclut qu'en cas de conception naturelle l'acide folique ne renforce pratiquement pas le risque de naissances gémellaires.

9 Acide folique : remarques critiques

Nul ne conteste l'importance de l'acide folique synthétique dans la prévention des ATN. Néanmoins, il faut vérifier les risques éventuels que pourrait comporter ce type de prévention. Le tableau ci-dessous répertorie les points principaux.

Tolérance

Sécurité

La supplémentation journalière de 400 µg d'acide folique synthétique recommandée aux femmes en âge de procréer est considérée comme sûre.

Allergie

Dans des cas extrêmement rares, des réactions d'hypersensibilité ont été observées après la prise de préparations à l'acide folique ; elles sont en partie dues à d'autres composants (p. ex., colorants).

Interactions

Antagonistes de l'acide folique

Les antagonistes de l'acide folique (dont le méthotrexate) interviennent, par exemple, dans les thérapies contre le cancer et l'arthrite rhumatoïde. Dans ce contexte, une carence en acide folique est relativement fréquente. Les effets secondaires des antagonistes de l'acide folique peuvent être atténués par une supplémentation en acide folique, qui, cependant, risque parfois d'affaiblir leur effet. Il faut éviter toute grossesse durant un traitement aux antagonistes de l'acide folique ; une fois la thérapie achevée, la déficience en acide folique doit être maîtrisée sous contrôle médical.

Antiépileptiques

Certains antiépileptiques (dont la phénytoïne) augmentent le besoin d'acide folique. Les femmes qui prennent des antiépileptiques et qui souhaitent ou peuvent devenir enceintes constituent donc un groupe à risque d'ATN et devraient prendre un supplément d'acide folique. La contraception (ou la grossesse) et l'administration d'acide folique supplémentaire devraient être placées sous contrôle médical strict. Le cas échéant, la supplémentation en acide folique nécessite une adaptation du dosage de l'antiépileptique.

Approvisionnement en zinc

D'après les investigations effectuées, l'acide folique n'entrave pas ou très peu l'absorption de zinc¹⁰ dans l'intestin.

Carence en vitamine B₁₂

D'anciennes études de cas ont laissé craindre que chez les personnes souffrant d'une carence en vitamine B₁₂ et traitant l'anémie qui en découle en prenant de l'acide folique le diagnostic de la déficience soit ainsi masqué, laissant par là même la voie libre au développement d'une neuropathie. De même, la question de savoir si l'acide folique a un impact direct sur les symptômes neurologiques dus à la carence en vitamine B₁₂ est également soulevée. Aujourd'hui, une carence en vitamine B₁₂ est diagnostiquée directement, et non sur la base d'une anémie. En raison de cette corrélation et du risque potentiel, l'administration journalière d'acide folique synthétique maximale a été fixée à 1000 µg en cas d'administration chronique (UL : apport maximal tolérable) (SCF, 2000).

¹⁰ Un mauvais approvisionnement en zinc est envisagé en tant que facteur de risque supplémentaire d'une ATN (Velie et al., 1999)

Survie de l'embryon

Jumeaux

Selon les résultats d'études récentes, une progression du taux des naissances gémellaires est envisageable tout au plus en cas de fertilisations in-vitro à transfert d'embryons multiples (cf. précédemment).

Sélection embryonnaire

Il n'existe aucune preuve substantielle que l'acide folique favoriserait la survie d'embryons grevés de risques accrus sur le plan génétique.

Autres

Acide folique non métabolisé dans le sang

Certaines observations ont établi la présence d'acide folique non métabolisé dans le sang après administration d'AF synthétique à raison d'environ 260 µg et plus par dose individuelle. La signification de ce constat n'a pas encore été clarifiée. Les effets possibles sur le système immunitaire et l'évolution du cancer font actuellement l'objet d'analyses et de débats.

Sources: SACN, 2006 ; Krawinkel et al., 2006 ; Eichholzer et al., 2002 ; BAG 2002

La relation entre l'acide folique et le cancer s'avère particulièrement complexe. En effet, l'acide folique semble aussi bien prévenir que favoriser le cancer. L'encadré ci-dessous résume l'état des connaissances actuelles.

Acide folique et cancer

Les investigations examinant le lien entre l'apport en acide folique et différentes formes de cancer sont nombreuses (WCRF & AICR, 2007). La majorité des études sont consacrées aux cancers du côlon et du sein (SACN, 2006). Dans le cas du cancer colorectal, une méta-analyse réunissant sept études de cohorte et neuf études de cas-témoins a établi une corrélation inverse entre la consommation de folates alimentaires et le risque de cancer, mais cette analyse

ne comportait pas un contrôle optimal des facteurs de distorsion (Sanjoaquin et al., 2005). Une vaste étude de cohorte menée sur des infirmières (Nurses' Health Study) a enregistré une baisse notable de la morbidité du cancer colorectal chez les femmes ayant pris une supplémentation (jusqu'à 400 µg d'acide folique par jour) pendant plus de quinze ans ; cela n'a pas été le cas des femmes qui avaient pris des suppléments pendant moins de 15 ans. Seule une corrélation inverse insignifiante fut mise en évidence entre la prise de folates alimentaires (161 à 334 µg par jour) et les cas de cancer colorectal (Giovannucci et al., 1998). Certaines études, mais pas toutes, ont associé une faible administration d'acide folique combinée à la consommation d'alcool et en partie à une faible consommation de méthionine¹¹ à un risque accru de cancer colorectal. L'alcool peut entraver l'absorption et l'action de l'acide folique dans le corps (Sellers et al., 2001).

Simultanément à l'autorisation de l'adjonction facultative d'acide folique aux aliments et de l'introduction de l'enrichissement généralisé de la farine, les Etats-Unis et le Canada ont enregistré une augmentation temporaire notable de l'incidence du cancer du côlon, pourtant en régression depuis des années (Mason et al., 2007 ; SACN, 2006). Si les raisons de cette recrudescence ne sont pas encore clarifiées, il se peut qu'elle soit liée à l'enrichissement en acide folique. Si tel est le cas, il s'agit de déterminer comment l'apport accru d'acide folique a pu directement influencer sur le risque de cancer. En principe, en cas de promotion tumorale par l'acide folique, l'incidence de cancers ou de lésions précancéreuses ne devrait s'accroître qu'après une exposition prolongée ou après un certain temps. Ce qui frappe par ailleurs, c'est que l'incidence du cancer colorectal a augmenté dans différents groupes de la population (hommes, femmes ; différentes catégories d'âge) à des moments différents. De plus, elle n'est pas clairement corrélée avec l'augmentation généralisée du taux d'acide

¹¹ Acide aminé essentiel

folique dans le sang des différents groupes. Un élément est pratiquement avéré : l'augmentation observée n'est pas due à l'amélioration du dépistage. Les fluctuations des incidences du cancer sur plusieurs années ne peuvent rarement être ramenées qu'à un seul facteur. Sur le plan international, ces observations inexpliquées ont abouti à une attitude prudente face à l'enrichissement des denrées alimentaires (www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_08_00.pdf).

Les effets défavorables de l'acide folique ont également été observés dans le cadre d'une étude d'intervention sur des patients ayant récemment subi une ablation d'adénomes recto-coliques (groupe à haut risque). L'administration d'1 mg d'acide folique pendant trois ans (premier intervalle de suivi) et durant trois à cinq ans (deuxième intervalle de suivi) n'a pas eu d'effet sur l'apparition d'au moins un adénome (résultat primaire de l'étude) ; par contre, le risque de récurrence de trois adénomes ou plus (multiples) et de formes d'adénomes avancées s'est significativement aggravé (résultats secondaires). L'effet était particulièrement marqué après la seconde phase de l'étude, avec et sans maintien de la supplémentation d'acide folique durant le second intervalle de suivi (Le risque relatif (RR) ajusté pour les adénomes multiples se situe entre 2,20 et 2,40, et à 1.57 pour les formes avancées d'adénomes) (Cole et al., 2007). Bien qu'il s'agisse d'une grande étude bien ancrée, certains points pourraient avoir influencé les résultats : l'introduction d'un enrichissement généralisé en acide folique de la farine au cours de l'étude ; un risque d'adénome vraisemblablement inégal au début de l'observation entre le groupe d'intervention et le groupe témoin ; le nombre de participants fortement réduit au cours du second intervalle de suivi (www.sacn.gov.uk ; UK Expert Group on Cancer, Meeting Januar 2008).

Selon le résultat de certaines expériences animales, l'acide folique pourrait avoir une double influence sur le cancer. Tandis qu'un apport élevé en acide folique semble freiner la formation de cellules cancéreuses dans les tissus sains, il risque manifestement de favoriser la propagation de néoplasies déjà établies aux stades plus avancés du développement cancéreux (Kim, 2004).

Comme l'acide folique synthétique risque de masquer une carence en vitamine B₁₂, il a été examiné si le 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-MTHF) constituait une alternative possible à un apport complémentaire en acide folique (cf. Autorité européenne de sécurité des aliments, EFSA, 2004). L'encadré suivant présente les avantages, mais aussi les éventuels inconvénients de cette forme d'acide folique.

5-méthyl-tétrahydrofolate (5-MTHF) (cf. p. 9 et 11)

L'acide folique est également disponible dans le commerce sous sa forme active, soit 5-MTHF.

Les avantages suivants lui sont attribués :

- 5-MTHF est la forme de folates transportée naturellement dans le sang et stockée dans les tissus ;
- 5-MTHF est la forme de folates intervenant directement dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine (cf. schéma du métabolisme p. 11).
- La modification enzymatique préalable de l'acide folique (synthétique) (APG) en THF → 5,10-méthylène-THF → 5-MTHF n'est plus nécessaire ; en profitent notamment les personnes présentant une modification de MTHF-réductase moins active (10–15 % de la population).
- La consommation de 5-MTHF ne s'accompagne pas d'une correction d'une anémie masquant de manière non désirée un déficit en vitamines B₁₂.
- 5-MTHF peut traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui n'est pas le cas de l'acide folique (APG).



Les données empiriques réunies sur cette substance ne sont pas encore exhaustives. Cependant, il ne fait aucun doute que la résorption et la biodisponibilité sont excellentes. La prise de 400 µg de 5-MTHF a donné lieu à un taux de folates érythrocytaires plus élevé qu'une dose identique d'APG (Lamers et al., 2006). Reste qu'une étude réalisée avec des dosages plus faibles (100 µg) n'a constaté aucune différence (Venn et al., 2002).

Il n'existe pas d'expériences sur la prévention de malformations congénitales, mais il n'y a aucune raison de mettre en doute l'efficacité de 5-MTHF.

L'utilisation à but thérapeutique de cette substance dans le traitement de dépressions et autres maladies psychiques dues à l'âge a donné lieu à des comptes rendus positifs (Godfrey et al., 1990). Il est possible que ces résultats soient liés à la perméabilité du liquide céphalo-rachidien à 5-MTHF.

Mais il faut mentionner également les inconvénients :

Le risque de masquer les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂ en administrant de l'acide folique synthétique est neutralisé depuis que l'apport maximal tolérable (UL) a été fixé à 1000 µg d'APG par jour (hors folates alimentaires) pour l'administration chronique ; en conséquence, cela ne constitue plus un argument valable pour le recours aux 5-MTHF.

Les vitamines agissent comme des catalyseurs : elles ne sont pas simplement consommées, mais traversent un cycle métabolique. De même, 5-MTHF est converti en THF en cédant le groupe méthyle, et à nouveau transformé en 5-MTHF par 5,10-MTHF. L'avantage de la substance est donc limité au premier cycle, puisqu'elle ne joue plus aucun rôle dans les autres cycles.

5-MTHF est sensiblement plus cher que l'acide folique, ce qui risque d'atténuer sa compliance.

10 Comment améliorer la prévention des ATN en Suisse ?

10.1 Diagnostic d'ATN durant la grossesse

En Suisse, la quasi totalité des cas d'ATN sont dépistés au moyen d'un examen ultrasonographique ; certains sont malheureusement constatés à un stade où une interruption volontaire de grossesse (IVG) n'entre plus en ligne de compte. 70% des grossesses au cours desquelles une ATN a été constatée sont interrompues volontairement. Il ne s'agit pas d'une prophylaxie, mais d'une solution d'urgence individuelle qui, pour des raisons éthiques, ne peut en aucun cas être considérée comme une stratégie préventive. L'acide folique permettrait de prévenir un grand nombre des cas d'ATN et éviterait ainsi à de nombreuses femmes la difficile décision d'une IVG (COMA, 2000).

10.2 Recommandations sur l'apport en acide folique : publication et mise en œuvre

La quantité d'acide folique consommée avec l'alimentation, même très riche en fruits et en légumes, est insuffisante pour prévenir le spina bifida (cf. chapitres 5 et 10.3) ; et comme un apport ciblé par le biais d'aliments enrichis est coûteux et difficilement vérifiable (cf. chapitre 10.4), la Suisse émet plusieurs recommandations pour prévenir les ATN et d'autres malformations (cf. chapitre 7).

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer qui souhaitent ou peuvent tomber enceintes :

- de manger des aliments riches en folates (légumes et fruits frais, produits complets) ;
- de prendre chaque jour, en complément, 400 µg d'acide folique synthétique sous forme de comprimés ou de gélules, de préférence une préparation multivitaminée, et ce, durant les douze premières semaines de la grossesse.

L'acide folique est disponible sous forme de comprimés, de gélules ou de dragées dans les pharmacies, les drogueries et dans de nombreux commerces alimentaires. Les femmes qui n'apprécient pas ce type de préparations peuvent opter pour des comprimés effervescents. La plupart des préparations d'acide folique sont disponibles sans ordonnance, bien qu'il soit recommandé de demander conseil à un médecin ou un pharmacien. Même si ces préparations ont été prescrites par le médecin, elles sont le plus souvent à la charge de la patiente (ne sont pas remboursées par la caisse-maladie). Il vaut la peine de comparer les prix. Par ailleurs, certaines préparations riches en multivitamines et en fer¹² contiennent également de l'acide folique dont il est recommandé de vérifier la teneur. Cette dernière est précisée sur la notice d'emballage ou sur l'emballage lui-même. Pour ce qui est des préparations multivitaminées, le dosage doit être spécialement adapté aux besoins des femmes enceintes. Tous les autres produits contiennent au maximum 200 µg d'acide folique, et la teneur en autres vitamines n'est pas non plus adaptée en cas de grossesse. Afin d'éviter tout surdosage des autres vitamines, notamment de la vitamine A, il est par ailleurs déconseillé de prendre deux comprimés multivitaminés contenant chacun 200 µg d'acide folique.

Que se passe-t-il si une femme n'a pas pris d'acide folique avant la grossesse ?

Comme le tube neural se développe au cours des quatre premières semaines de la grossesse, la prise d'acide folique doit débuter avant la conception. Afin d'exploiter toutes les chances de prévention, la prise de préparations à l'acide folique doit commencer immédiatement, dès le premier soupçon de grossesse, sans attendre la première visite chez le médecin. L'administration doit être poursuivie au moins jusqu'au rendez-vous chez le médecin (COMA, 2000).

¹² La prise combinée de préparations à l'acide folique et de fer peut entraîner des troubles gastro-intestinaux

Une enquête réalisée dans trois cliniques obstétriques de Suisse orientale (Jans-Ruggli et Baerlocher, 2005) indique que 37 % des femmes seulement suivent les recommandations en matière de prévention d'ATN et de malformations (cf. tableau ci-dessous).

Acide folique (ATN)

Connaissances et respect des recommandations par des femmes suisses et des migrantes originaires des Balkans et de Turquie ayant séjourné dans trois cliniques obstétriques de Suisse orientale

Les mères ...	CH	Balkans / Turquie
...savent que l'acide folique réduit le risque d'anomalies du tube neural.	90%	33%
...savent que l'acide folique doit être pris un mois avant le début de la grossesse.	73%	24%
...ont pris de l'acide folique au moment recommandé.		
toutes	37 %	
lorsque la grossesse était planifiée (80 %)	46 %	
lorsque la grossesse n'était pas planifiée	3 %	
...ont été informées par le spécialiste qui les a suivies (médecin, sage-femme) sur le lien entre l'acide folique et le spina bifida (« dos ouvert ») avant ou pendant leur grossesse actuelle.	68%	25%

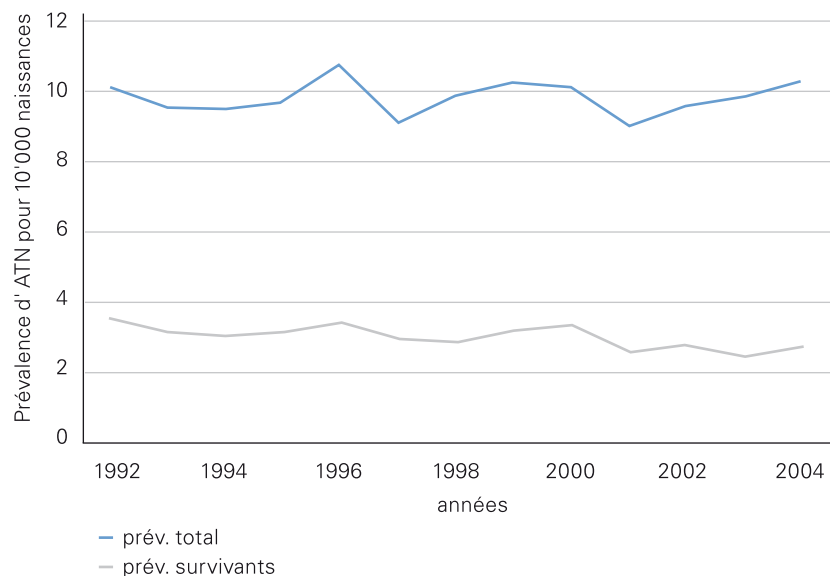
En conséquence, les données recueillies les années précédentes (pour autant qu'elles puissent être évaluées) n'indiquent aucune baisse de la fréquence des ATN en Suisse (Aebi et al., 2007 ; Addor, 2007). Le constat est semblable au niveau européen (cf. illustration ci-après). Il en ressort clairement que les efforts de prévention ne déploient pas encore suffisamment leurs effets.



Tendance de prévalence d'ATN en Europe

(Grande-Bretagne et Irlande incluses) :

total des enfants atteints et des nourrissons ayant survécu pour 10'000 naissances, 1992-2004.*



* tous les registres des pays participant au projet EUROCAT (surveillance des anomalies congénitales en Europe) réunis (cf. www.eurocat.ulster.ac.uk)

Graphique : professeur Helen Dolk, responsable du projet de registre centralisé EUROCAT à Ulster

Selon différentes enquêtes menées en Suisse et à l'étranger, les recommandations sont nettement moins suivies par les femmes des milieux défavorisés, les jeunes femmes et les femmes qui tombent enceintes de manière imprévue que par les femmes plus âgées, les femmes des milieux privilégiés et les femmes qui ont planifié leur grossesse (Jans-Ruggli et Baerlocher, 2005 ; McGovern et al., 1997 ; Mathews et al., 1998 ; Wild, 1996 ; CDC, 1999 ; Michie et al., 1998 ; Hurst, 2000 ; de Walle et de Jong-van den Berg, 2007).

Dans les pays occidentaux, Suisse incluse (cf. p. 54), la plupart des femmes en âge de procréer ont déjà entendu parler de l'acide folique, mais leurs

connaissances ne sont pas assez précises : elles sont très nombreuses à savoir que l'acide folique permet de prévenir les ATN ; mais elles sont nettement moins nombreuses à réaliser qu'il doit être pris déjà avant le début de la grossesse et à connaître la dose nécessaire.

Irlande : connaissances et attitude face à l'acide folique de 1996 à 2002

En Irlande, les femmes enceintes ...	1996	2002
...ont entendu parler de l'acide folique (AF).	54%	95%
...savent que l'acide folique peut contribuer à prévenir les anomalies du tube neural.	21%	77%
...savent qu'il faut prendre de l'acide folique avant la grossesse.	13%	62%
...ont pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle.	6%	23%

Source : Ward et al., 2004

Les données recueillies en Irlande prouvent que les intenses campagnes d'information qui ont été menées entre 1996 et 2002 ont permis d'améliorer sensiblement les connaissances des femmes.

Le sondage effectué dans trois cliniques obstétriques de Suisse orientale (mentionné précédemment) confirme de manière impressionnante que les efforts d'information sur l'action préventive de l'acide folique sont encore insuffisants en Suisse. En effet, un tiers des femmes affirment que les professionnels de la santé qui les ont suivies avant ou durant leur grossesse actuelle ne les ont pas informées sur ce thème important. Le pourcentage est plus élevé parmi les femmes jeunes que parmi les femmes plus âgées et nettement plus grand parmi les femmes originaires des Balkans ou de Turquie que parmi les Suisses (Jans-Ruggli et Baerlocher, 2005).

Le travail d'information doit avoir lieu lors des consultations individuelles et en groupe (auprès de pharmaciens, médecins, diététiciennes, enseignants, droguistes, etc.). Il vise, d'une part, à améliorer les connaissances des femmes en la matière et, d'autre part, à les encourager à les mettre en pratique, autrement dit à prendre des comprimés d'acide folique au bon moment et selon le bon dosage.

De façon générale, l'information relative à la supplémentation en acide folique est destinée à deux groupes de femmes :

a) Les femmes qui souhaitent tomber enceintes

Les femmes qui souhaitent tomber enceintes dans un proche avenir sont disposées à adapter leur comportement. Mais toutes ne savent pas ce qu'elles doivent changer. Le message le plus important pour ces femmes est : « es préparations contenant 0,4 mg d'acide folique doivent déjà être prises avant même le début de la grossesse ».

b) Les femmes qui ne prévoient pas de grossesse

Aux femmes qui ne prévoient pas de tomber enceintes, il faut leur faire comprendre que « le corps se prépare pour une grossesse même si elles ne désirent pas tomber enceinte ; l'acide folique doit être ingéré de telle sorte que leur organisme soit préparé au moment venu » (<http://www.hcet.org/resource/postconf/folicapst.html>).

Il convient de souligner une nouvelle fois que, selon la publication de Ray et al. (2004), 10 à 78 % (valeur médiane 42 %) des femmes tombent enceintes sans l'avoir prévu.

L'encadré ci-dessous montre aux médiateurs (enseignants, pharmaciens, médecins, diététiciennes, droguistes, sage-femmes, journalistes scientifiques, producteurs et distributeurs de denrées alimentaires intéressés) quelques possibilités de s'adresser aux femmes qui consomment peu de comprimés d'acide folique.

Stratégies possibles pour améliorer la prise d'une supplémentation en acide folique en prévention des ATN

Groupe à risque	Stratégie envisageable
Toutes les femmes	■ Le médecin, le pharmacien, la diététicienne, le droguiste, etc. distribuent du matériel d'information. ■ Les femmes sont informées par le biais d'articles publiés dans des revues féminines ou des journaux gratuits. ■ Les gynécologues dressent une liste de contrôle contenant les principaux points (y compris la prévention d'ATN) à aborder lors des contrôles de routine (bis)annuels. ■ Des personnalités connues soutiennent la diffusion des informations et agissent comme vecteurs de motivation (médias inclus) (cf., p. ex., www.folsaeure.ch). ■ Faire figurer la mention « Prenez des préparations d'acide folique dès l'arrêt de la pilule contraceptive » sur les emballages des pilules. ■ Les revues spécialisées abordent régulièrement le thème de la prévention des ATN.
Jeunes	■ Les jeunes veulent contribuer à résoudre le problème ; ils ont la possibilité de participer activement à la prévention d'ATN (p. ex., élaboration de matériel didactique scolaire). ■ Associer le thème à des choses qui intéressent les jeunes ou qui s'adressent à eux (p. ex., les bandes dessinées). ■ Les enseignants intègrent le thème dans les cours d'éducation sexuelle (contraception).
Femmes des milieux défavorisés	■ Etablir une liste des prix des préparations et analyser la situation financière lors de la consultation. ■ Travailler à partir d'images plutôt qu'avec des textes.
Migrantes / étrangères	■ Tenir compte des traditions et des coutumes culturelles. ■ Traduire le matériel d'information. ■ Utiliser à tout prix du matériel illustré.

Femmes qui ne souhaitent pas prendre de comprimés	■ Proposer des comprimés effervescents. ■ Recommander des aliments enrichis en acide folique (cf. p. 61).
---	--

Les données recueillies en Suisse et à l'étranger révèlent non seulement le succès, mais aussi les limites du travail d'information. Ainsi, une analyse résumant les résultats de 52 études réalisées dans 20 pays, pour la plupart occidentaux, a démontré qu'entre 1999 et 2001 0,5 à 52 % seulement des femmes avaient pris de l'acide folique durant la période périconceptionnelle. Si la part des femmes ayant ingéré de l'acide folique durant la période périconceptionnelle a sensiblement augmenté dans les quatre pays ayant lancé d'importantes campagnes d'information dans les médias, ce taux n'a jamais dépassé 50 % (Ray et al., 2004).

10.3 Accroissement de la consommation d'aliments riches en folates

Comme nous l'avons déjà mentionné, une alimentation riche en folates ne suffit malheureusement pas à accroître l'apport journalier en folates naturels jusqu'à concurrence de la ration de 400 µg d'acide folique synthétique complémentaire recommandée pour la prévention d'ATN (cf. propositions de menu p. 21, 23, 24, 62). Sans oublier que l'effet préventif des préparations à l'acide folique est nettement mieux documenté que celui des folates alimentaires (DRI, 1998).

Une alimentation équilibrée est-elle suffisante ?

Il est toujours important de manger équilibré. Reste que dans le cadre de la prévention d'ATN, la quantité d'acide folique apportée par un régime alimentaire normal n'est pas suffisante.

10.4 Enrichissement des aliments en acide folique

Les seuls efforts d'information sur la prophylaxie à l'acide folique n'atteignent qu'un nombre limité de femmes, surtout celles qui n'ont pas prévu leur grossesse ou celles issues des milieux défavorisés. Voilà pourquoi de

nombreux pays complètent le travail d'information en promouvant l'enrichissement à l'acide folique de divers aliments. En Suisse, ces compléments vitaminés sont en principe autorisés. L'ordonnance sur l'addition de substances essentielles ou physiologiquement utiles aux denrées alimentaires (ancienne ordonnance sur la valeur nutritive [DFI, 2005]¹³), permet d'ajouter à la ration quotidienne¹⁴ de l'aliment concerné au maximum les 200 µg journaliers d'acide folique/folacine recommandés. La teneur en acide folique doit être précisée sur l'emballage. Dans le cas des produits vendus en vrac, le client doit pouvoir se renseigner auprès du personnel de vente (http://www.admin.ch/ch/f/rs/817_02/a27.html).

Les femmes qui refusent de prendre des comprimés peuvent opter pour cette alternative, à condition de l'appliquer de manière systématique (cf. proposition de menu p. 62). La fondation « Folsäure Offensive Schweiz » (offensive acide folique Suisse) entend améliorer l'approvisionnement de la population suisse en ajoutant des germes de blé riches en folates ou de l'acide folique synthétique à une sélection de denrées alimentaires. Le site de la fondation¹⁵ propose un choix de produits enrichis. Les femmes en âge de procréer devraient privilégier les produits enrichis à concurrence minimale de 200 µg par 100 g, soit les produits hautement enrichis. Seule une sélection ciblée de produits enrichis (cf. l'exemple de menu ci-après) garantit la couverture du supplément de 400 µg mg d'acide folique synthétique recommandé pour la prévention des ATN. Il faut relever, par ailleurs, que le corps n'absorbe en moyenne que 85 % de l'acide folique contenu dans les aliments enrichis.

¹³ Ordonnance du Département fédéral de l'intérieur (DFI) du 23 novembre 2005 sur l'addition de substances essentielles ou physiologiquement utiles aux denrées alimentaires RS 817.022.32 (<http://www.admin.ch/ch/f/as/2005/6345.pdf>) ; ordonnance du 23 novembre 2005 sur les denrées alimentaires et les objets usuels, art. 18, al. 2, ODAIOUS

¹⁴ quantité normale d'un certain aliment mangée quotidiennement ; déterminée dans l'ordonnance pour plusieurs biens de consommation usuels

¹⁵ Les valeurs figurant sur l'emballage des produits de la fondation « Folsäure Offensive Schweiz » (offensive acide folique Suisse) indiquent la teneur en folates alimentaires ou la somme des folates contenus dans les germes de blé et l'acide folique synthétique (pas de valeurs en équivalents ; cf. labels) ; la fondation promeut également des produits enrichis exclusivement à l'acide folique synthétique (http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin_d_2006.pdf, en allemand).

Exemple de menu proposant un apport élevé en folates alimentaires^{a,b} et apport supplémentaire recommandé en acide folique synthétique (0,4 mg) par le biais d'aliments enrichis

Repas	Quantité (Unité)	Aliment	Folates alimentaires (µg) (= équivalents folates) ^c	Acide folique synthétique (µg)
Matin	50 g	Müesli aux 7 céréales et aux fruits ^d		200
	180 g (1 pot)	Yaourt aux fruits	11	
	2 dl	Michel Harmony (jus) ^d		120
	2 dl	Thé noir	10	
Goûter	150 g	Pêche	24	
	29 g (1 barre)	Farmer soft au lait (barre de céréales)		58
Midi	110 g	Œufs	66	
	150 g	Pommes de terre	53	
	150 g	Epinards	288	
	100 g	Fraises	62	
Goûter	30 g	Blévit ^d		60
Soir	100 g	Pain bis	23	
	80 g	Camembert non écrémé	64	
	30 g	Salade de laitue Iceberg	21	
	150 g	Tomates	36	
Pour la préparation de la salade et des œufs 30g huile d'olive			0	
Total folates alimentaires			658	
Moins 35 % pertes dues à la préparation			230	
Folates alimentaires (= équivalents folates)			428	
Acide folique synthétique				438

a Composé selon les règles d'une alimentation variée et équilibrée (5 par jour :

<http://www.5parjour.ch/>

b Les valeurs ont été calculées à partir des indications sur les produits crus

c En ce qui concerne la relation entre équivalents folates, folates alimentaires et acide folique synthétique, cf. p. 8

d Informations tirées de http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin_d_2006.pdf

Source : Informations tirées des Données suisses sur les valeurs nutritives V2.01, EPF Zurich & Office fédéral de la santé publique.

L'adjonction d'acide folique à divers aliments permet également d'accroître l'approvisionnement de l'ensemble de la population. Selon le produit sélectionné, l'apport en acide folique s'améliore même sans que le consommateur ne choisisse cet aliment sciemment. Le cas échéant, ces mesures préventives engloberaient également les femmes qui ne prévoient pas de grossesse ou celles issues des milieux défavorisés (Eichholzer, 2001 ; Kötter, 1999 ; Hurst, 2000).

L'apport en acide folique par le biais de l'alimentation peut être amélioré

- en choisissant des aliments enrichis à l'acide folique synthétique ;
- en choisissant des aliments à forte teneur en folates alimentaires ;
- en consommant trois portions de légumes et deux portions de fruits par jour ;
- en préparant les légumes de façon optimale, en utilisant très peu d'eau.

Manque de clarté et de contrôle dans la consommation d'acide folique

D'après les résultats d'une enquête menée en Angleterre, la consommation d'acide folique par le biais d'aliments enrichis et de comprimés est très variable. Une part considérable de la population consomme plus de 1000 µg d'acide folique synthétique par jour. Or, il n'est pas recommandé de consommer de telles quantités de manière continue et non contrôlée (SACN, 2006).

En Suisse, aucune autorisation n'est nécessaire pour enrichir un aliment dans les limites des dispositions légales ; il est donc relativement difficile de savoir quels produits sont enrichis ou non. De plus, les données sur la consommation de ces aliments enrichis sont rares (Wälti et Jacob, 2005 ; Beer-Borst et al., 2005). Le sondage de Beer-Borst et al. (2005) confirme par ailleurs les résultats obtenus en Angleterre : en Suisse également, certaines personnes consomment nettement plus d'acide folique par le biais d'aliments enrichis que la ration recommandée (apport maximal estimé : 919 µg par jour pour les femmes, et 1454 µg par jour pour les hommes). Par conséquent l'approvisionnement des femmes qui peuvent tomber enceintes et celui de la population générale peuvent varier fortement en Suisse également (Tönz, 2007 ; SACN, 2006).

Dans le cadre de la prévention des ATN, il est recommandé de prendre des comprimés contenant 400 µg d'acide folique, de préférence sous forme de préparation multivitaminée, en complément d'une alimentation équilibrée riche en folates ou de couvrir la dose journalière complémentaire recommandée (400 µg) par une sélection ciblée d'aliments enrichis avec au moins 200 µg d'acide folique par 100 g.

Les experts sont aujourd'hui d'avis qu'un enrichissement généralisé d'un aliment de base en acide folique représente le moyen le plus simple d'atteindre toutes les femmes susceptibles de tomber enceintes. Les Etats-Unis et le Canada (enrichissement généralisé depuis 1998), le Chili et différents Etats d'Amérique centrale enregistrent des progrès depuis qu'ils enrichis-

sent la farine panifiable (cf. p. 33). D'autres pays comme l'Angleterre, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Allemagne s'engagent très activement en ce sens (Eichholzer et al., 2006 ; SACN, 2006 ; Krawinkel et al., 2006). L'Irlande, quant à elle, a déjà activement préparé le terrain pour rendre obligatoire l'enrichissement du pain à l'acide folique (www.fsai.ie/publications/reports/folic_acid.pdf).

Quels sont les avantages de l'enrichissement généralisé d'un aliment de base en acide folique, et en quoi cette mesure se distingue-t-elle des autres mesures préventives contre l'ATN ?

- Contrairement à l'enrichissement facultatif, il permet d'atteindre tous les groupes à risque de manière passive.
- Le nombre de personnes atteintes d'une ATN (et éventuellement d'autres malformations) diminue.
- L'approvisionnement en acide folique de l'ensemble de la population s'améliore.
- Les coûts de cette mesure sont très modestes.
- Un monitoring précis de la situation concernant l'approvisionnement en acide folique et d'autres valeurs cliniques reflétant l'impact de l'enrichissement en acide folique sur la santé permet de recenser à la fois les effets positifs et les risques inconnus.
- La liberté de choix est restreinte, mais les consommateurs peuvent choisir un produit non enrichi dans la plupart des cas (p. ex., pain bio en Suisse, pain complet aux Etats-Unis).



La Commission fédérale de l'alimentation (COFA) exige qu'un aliment de base (farine) soit enrichi de façon généralisée (Baerlocher et al., 2002). Néanmoins, un avis de droit ordonné par l'Office fédéral de la santé publique conclut que selon la législation suisse en vigueur, il n'existe aucune base légale au niveau fédéral imposant l'adjonction d'acide folique à titre préventif <http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/03529/03531/index.html?lang=fr>).

En résumé, il existe différentes possibilités pour améliorer la prévention des ATN :

Mesures envisageables pour prévenir les ATN

- Prise de préparations d'acide folique et information appropriée ;
- Augmentation de la consommation d'aliments riches en folates ;
- Adjonction d'acide folique à divers aliments (facultative ou obligatoire).



11 Testez vos connaissances sur l'acide folique

(une ou plusieurs réponses sont possibles)

1. L'acide folique est

- (a) un légume
- (b) un sel minéral
- (c) une vitamine
- (d) un aliment enrichi
- (e) une forme de vitamine C

2. Les termes « acide folique », « folate » et « vitamine B₉ »

- (a) sont des termes génériques désignant tous les complexes vitaminés ayant les caractères de l'acide folique
- (b) englobent les folates alimentaires ainsi que l'acide folique fabriqué artificiellement
- (c) Le terme « acide folique » est tiré du mot latin « folium » (= feuille)

3. Quel type de folates est le mieux absorbé dans l'intestin ?

- (a) Les folates alimentaires naturellement présents dans les aliments
- (b) L'acide folique synthétique sous forme de comprimés pris à jeun
- (c) L'acide folique synthétique ajouté aux aliments (produits enrichis)
- (d) Les folates alimentaires contenus dans les épinards

4. Les aliments suivants sont des sources naturelles d'acide folique :

- (a) épinards
- (b) germes de blé
- (c) fraises
- (d) choux
- (e) foie

5. Le mode de conservation et la cuisson des aliments réduit considérablement leur teneur en folates alimentaires.

- (a) vrai
- (b) faux

6. Parmi les mesures suivantes, laquelle permet d'accroître le plus la consommation d'acide folique ?

- (a) une préparation d'acide folique
- (b) une consommation importante d'aliments riches en folates comme les épinards, les choux, les fraises
- (c) une combinaison des mesures a) et b)
- (d) boire beaucoup de jus de pommes

7. L'acide folique est important

- (a) pour la division et le fonctionnement cellulaires
- (b) pour les tissus à croissance lente surtout (contrairement aux tissus à croissance rapide)
- (c) pour diminuer le taux d'homocystéine dans le sang (en combinaison avec les vitamines B₆ et B₁₂)

8. Parmi les symptômes suivants, lesquels peuvent survenir en cas de carence en acide folique ?

- (a) fièvre
- (b) anémie
- (c) arthrose
- (d) troubles de la vue

9. Tout individu a besoin de la même quantité d'acide folique

- (a) vrai
- (b) faux

10. L'acide folique diminue le risque

- (a) d'anomalies du tube neural
- (b) de spina bifida
- (c) d'anencéphalie
- (d) de fentes labio-maxillo-palatines
- (e) de malformations cardiaques congénitales
- (f) de malformations des voies urinaires

11. Les anomalies du tube neural sont des malformations

- (a) des yeux et des oreilles
- (b) de la moelle épinière, du cerveau
- (c) du cœur
- (d) des poumons

12. A quel moment l'apport d'acide folique est-il idéal pour prévenir les anomalies du tube neural ?

- (a) au cours des trois derniers mois de grossesse
- (b) uniquement lorsque le médecin constate une carence en acide folique
- (c) dès que la grossesse est constatée
- (d) dès que la femme est en âge de procréer et pendant trois mois après la fécondation de l'ovule

13. Quelle ration d'acide folique synthétique complémentaire les femmes qui souhaitent ou qui peuvent tomber enceintes doivent-elles prendre chaque jour ?

- (a) 400 µg
- (b) 200 µg
- (c) 10 mg

14. Les femmes en âge de procréer devraient prendre des comprimés d'acide folique tous les jours en complément d'une alimentation riche en folates, même si elles ne prévoient pas de grossesse.

- (a) vrai
- (b) faux



12 Réponses au test

Question 1 : L'acide folique est

La bonne réponse est (c) : une vitamine.

Question 2 : Les termes « acide folique », « folate » et « vitamine B₉ »

La bonne réponse est (a-c) : ce sont des termes génériques pour tous les complexes vitaminés ayant les caractères de l'acide folique ; ils englobent les folates alimentaires et l'acide folique fabriqué artificiellement ; le terme « acide folique » vient du latin « folium » (= feuille).

Question 3 : Quel type de folates est le mieux absorbé par l'intestin ?

La bonne réponse est (b) : acide folique synthétique sous forme de comprimés pris à jeun. De par leur structure, les folates alimentaires ne sont résorbés dans l'intestin qu'à raison de 50 %. L'acide folique synthétique en comprimés pris à jeun, en revanche, est résorbé jusqu'à concurrence de presque 100 %, l'acide folique contenu dans les aliments enrichis à quelque 85 %.

Question 4 : Les aliments suivants sont des sources naturelles d'acide folique :

La bonne réponse est (a-e) : outre les épinards, d'autres légumes sont de bonnes sources de folates, comme, par exemple, différentes sortes de choux (chou de Bruxelles, brocoli, chou-fleur), la mâche, les haricots blancs, le pain complet, etc. Les germes de blé, le soja et le foie sont particulièrement riches en folates.

Question 5 : Le mode de conservation et la cuisson des aliments réduit considérablement leur teneur en folates alimentaires.

La bonne réponse est (a) : l'acide folique étant hydrosoluble, sensible à la lumière et à la chaleur, les aliments perdent env. 50 % de leur teneur même lorsqu'ils sont préparés de façon optimale. Plus de 60 % de l'apport d'acide folique étant absorbé par le biais d'aliments consommés crus, la valeur moyenne des pertes dues à la préparation (de tous les aliments, y com-

pris ceux qui sont consommés crus) a été ramenée de 50 à 35 % dans les recommandations conjointes de l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse (D-A-CH, 2000). Le mode de conservation des aliments peut lui aussi conduire à des pertes d'acide folique considérables (www.vitamin-basics.com). Dans l'ensemble, les pertes sont nettement plus importantes pour les folates alimentaires que pour l'acide folique synthétique.

Question 6 : Parmi les mesures suivantes, laquelle permet d'accroître le plus la consommation d'acide folique ?

La bonne réponse est (c) : une consommation importante d'aliments riches en folates comme les épinards, les choux, les fraises, complétée par la prise d'une préparation d'acide folique.

Question 7 : L'acide folique est important

Les bonnes réponses sont (a) et (c) : durant les phases de croissance rapide, le corps a besoin de davantage d'acide folique. Une carence en acide folique entraîne le plus souvent une anémie. Elle accroît également le taux d'homocystéine dans le sang (facteur de risque de maladies cardio-vasculaires et éventuellement d'autres maladies pouvant survenir en seconde moitié de vie). Le métabolisme de l'acide folique est étroitement lié à celui d'autres vitamines B (B₁₂, B₆, B₂).

Question 8 : Parmi les symptômes suivants, lesquels peuvent survenir en cas de carence en acide folique ?

La bonne réponse est (b) : l'acide folique est une vitamine jouant un rôle important dans la division cellulaire ; une carence en acide folique entraîne le plus souvent une anémie (appauvrissement du sang en globules rouges).

Question 9 : Tout individu a besoin de la même quantité d'acide folique.

La bonne réponse est (b) : tout le monde a besoin d'acide folique. La dose journalière recommandée pour un adulte est de 400 µg, auxquels s'ajoutent 400 µg (0,4 mg) d'acide folique synthétique à titre de prévention des ATN.

L'alimentation couvre difficilement un apport de 400 µg d'équivalents folates, et il est impossible d'ingérer 400 µg d'acide folique synthétique sous forme de folates alimentaires. Il est donc recommandé, dans le cadre de la prévention des ATN, de prendre des préparations d'acide folique ou de manger des aliments fortement enrichis à l'acide folique. Par ailleurs, certains médicaments, le tabac ou l'alcool augmentent les besoins en acide folique.

Question 10 : L'acide folique diminue le risque

La bonne réponse est (a-f) : l'acide folique réduit le risque d'anomalies du tube neural (les deux sous-groupes les plus fréquents étant le spina bifida et l'anencéphalie). Certains éléments indiquent que, lorsqu'il est combiné à d'autres vitamines, l'acide folique pourrait également jouer un rôle dans la prévention d'autres malformations, comme les malformations cardiaques congénitales, les fentes labio-maxillo-palatines, les malformations des voies urinaires, etc.

Question 11 : Les anomalies du tube neural sont des malformations

La bonne réponse est (b) : de la moelle épinière et du cerveau.

Question 12 : A quel moment l'apport d'acide folique est-il idéal pour prévenir les anomalies du tube neural ?

La bonne réponse est (d) : le tube neural se ferme déjà dans les 26 jours suivant la fécondation de l'ovule, c'est-à-dire avant même que de nombreuses femmes sachent qu'elles sont enceintes. Afin que les tissus disposent de suffisamment d'acide folique au moment de la fermeture du tube neural, il est recommandé aux femmes qui souhaitent ou qui peuvent tomber enceintes de prendre une supplémentation quotidienne de 400 µg d'acide folique synthétique sous forme de comprimés ou de gélules, de préférence une préparation multivitaminée, et ce, jusqu'à douze semaines après la conception. Afin d'exploiter toutes les chances de prévention, la prise de préparations à l'acide folique doit commencer dès le premier soupçon de grossesse.

Question 13 : Quelle dose d'acide folique synthétique complémentaire les femmes qui souhaitent ou qui peuvent tomber enceintes doivent-elles ingérer chaque jour ?

La bonne réponse est (a) : 400 µg.

Question 14 : Les femmes en âge de procréer devraient prendre des comprimés d'acide folique tous les jours en complément d'une alimentation riche en folates, même si elles ne prévoient pas de grossesse.

La bonne réponse est (a) : dans les pays occidentaux, 40% des grossesses en moyenne ne sont pas planifiées. Voilà pourquoi toutes les femmes susceptibles de tomber enceintes devraient prendre 400 µg d'acide folique synthétique par jour.

13 Sources bibliographiques

- Aebi CH, Bernet-Büttiker V, Hüppi P, Laubscher B, Rudin CH, Zimmermann H, Beeli D. SPSU-Jahresbericht 2006. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit, Bern, 2007; 39: 704–712.
- Addor MC. Prévalence des défauts de fermeture du tube neural (NTD) dans le canton de Vaud 1992–2005. Persönliche Mitteilung unpublizierter Daten, 2007.
- Baerlocher K, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Tönz O. Massnahmen zur Prophylaxe von Neuralrohr-Defekten und zur Verbesserung der Folsäure-Versorgung in der Schweiz. Bericht der Arbeitsgruppe «Folsäure-Prophylaxe» der Eidgenössischen Ernährungskommission, Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2002.
- BAG. Bundesamt für Gesundheit. Toxikologische Beurteilung der Anreicherung von Backmehl mit Folsäure. Unpublizierter Bericht des Bundesamtes für Gesundheit, Sektion Lebensmitteltoxikologie, 2002.
- Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: S1213–S1217.
- Beer-Borst S, Costanza MC, Morabia A. Die Bedeutung von «Functional Food» in der Ernährung der erwachsenen Genfer Bevölkerung – eine Bestandsaufnahme. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht, Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 751–766.
- Berry R, Li Z, Erickson J, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–1490.
- Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 724–731.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–1588.
- Botto L, Moore C, Khoury M, Erickson J. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–1519.
- Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 95–101.
- Butterworth CE, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 73–97.
- Camenzind-Frey E, Sutter-Leuzinger A, Schmid A, Sieber R. Beurteilung des Verbrauchs und angenäherten Verzehrs an Nahrungsenergie und Nährstoffen. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 25–36.
- CDC (Center for Disease Control and Prevention). Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States, 1995 and 1998. *MMWR* 1999; 48: 325–327.
- Clarke R. Vitamin B₁₂, folic acid, and the prevention of dementia. *N Engl J Med* 2006; 354: 2817–2819.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Robertson DJ, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Mandel JS, Mott LA, Pearson LH, Barry EL, Rees JR, Marcon N, Saibil F, Ueland PM, Greenberg ER; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351–2359.
- COMA. Committee on Medical Aspects of Food Policy. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social subjects (50), The stationery office, London, 2000.
- Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
- Czeizel A, Métneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol* 1994; 43: 175–184.
- Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; 62: 179–183.
- Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J*

- Med Sci 2004; 1: 50–61.
- D-A-CH: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Bras-Verlag, Frankfurt, 2000.
- Daly LE, Kirke P, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects, implications for prevention. JAMA 1995; 274: 1698–1702.
- Daly S, Mills J, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. Lancet 1997; 350: 1666–1669.
- De Walle HE, de Jong van den Berg LT. Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. Community Genet 2007; 10: 93–96.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007; 357: 135–142.
- Dockerty JD, Herbison P, Skegg DC, Elwood M. Vitamin and mineral supplements in pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a casecontrol study. BMC Public Health 2007; 7: 136.
- DRI. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline: a report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its panel on folate, other B vitamins, and choline and subcommittee on upper reference levels of nutrients. National Academy Press, Washington, DC, 1998.
- EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Calcium L-Methylfolate The EFSA Journal 2004; 135: 1–20.
- Eichholzer M. Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. Unpublizierter Bericht im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit, Fachstelle Ernährung (Kredit No. 00.000525), 2001.
- Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Stähelin HB, Gutzwiller F. Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung. Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91: 7–16.
- Eichholzer M, Tönn O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. Lancet 2006; 367: 1352–1361.
- Eichholzer M. Ist zu niedriges oder zu hohes Körpergewicht auch ein Risiko für Neuralrohrdefekte? Schweiz Rundsch Med Prax 2006; 95: 2019–2026.
- Eichholzer M. Reduziert die perikonzeptionelle Gabe von Folsäure auch das Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumen spalten? Schweiz Rundsch Med Prax 2007; 96: 1531–1537.
- Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Vol. 20 of Monographs in epidemiology and biostatistics, Oxford University Press, Oxford, England, 1992.
- Ericson A, Källen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. Twin Research 2001; 4: 63–66.
- Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? Swiss Med Wkly 2006; 136: 745–756.
- Fleming A. The role of folate in the prevention of neural tube defects: human and animal studies. Nutr Rev 2001; 59: S13–S23.
- Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arseneault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. Am J Psychiatry 2007; 164: 861–867.
- Foreman NK. Maternal diet and primitive neuroectodermal brain tumors in children. New Engl J Med 1993; 329: 1963.
- Fowler B, Litynski P. Persönliche Mitteilung, 2002.
- French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, Greenberg M, Koren G. Folic acid fortification is associated with a decline in neuroblastoma. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 288–294.
- George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. Paediatr Perinat Epidemiology 2006; 20: 119–126.
- Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, Wong L, Cheng L, Erickson JD, Wang Y, Tong Q; Jiaxing City Collaborative Project on Neural Tube Defect Prevention. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. Lancet 2001; 358: 796–800.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health study. Ann Intern Med 1998; 129: 517–524.
- Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Lancet 1990; 336: 392–395.
- Gutzwiller F, Paccaud F. Sozial- und Präventivmedizin. Public Health. 3. Auflage, Hu-

- ber, Bern, 2007.
- Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, Templeton A, Haites N, Campbell D, Bhattacharya S. Effect of B vitamins and genetics on success of invitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1513–1519.
- Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic-acid supplementation on birth defects? *Lancet* 1997; 350: 513-515.
- Hurst J. Folsäure in der Prävention von Spina bifida: Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden? Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 2000.
- Jacob S. Wie ernähren sich die potenziell Schwangere und die Schwangere. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149 (Suppl. 1): S7-S16.
- James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene maybe maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 495-501.
- Jans-Ruggli S, Baerlocher K. Kenntnisse über Folsäure und Folsäurestatus bei Müttern. Häufige Einnahme von Folsäuresupplementen, aber ungenügende Prävention von Neuralrohrdefekten. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 71-86.
- Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999; 135: 773-774.
- Katz J, West KP, Khatry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK, Shrestha SR. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Intern J Epidemiol* 2001; 30: 802-807.
- Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1123-1128.
- Kötter L. Folic acid and prevention of spina bifida: how is the scientific evidence implemented in various countries. Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 1999.
- Krawinkel M, Brönstrup A, Bechthold A, Biesalski HK, Boeing H, Elmadfa I, Heseker H, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Oberritter H, Stehle P. Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland – Nutzen und Risiken. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. *Ernährungs-Umschau* 2006; 53: 424-429 und 468-478.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156-161.
- 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: 212-218.
- Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng J, Erickson D, Wang Y. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361: 380-384.
- Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH. 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* 2007; 16: 1325-1329.
- Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 954-959.
- Mathews F, Murphy M, Wald N. Twinning and folic acid use (letter). *Lancet* 1999; 353: 291–292.
- McGovern E, Moss H, Grewal G, Taylor A, Björnsson S, Pell J. Factors affecting the use of folic acid supplements in pregnant women in Glasgow. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 635–637.
- Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 996–1001.
- Michie C, Chambers J, Abramsky L, Kooner J. Folate deficiency, neural tube defects and cardiac disease in UK Indians and Pakistanis. *Lancet* 1998; 351: 1105.
- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364: 1885–1895.
- Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review and recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215–235.
- MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.
- Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust* 2007; 186: 243–248.
- Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 433–435.

- Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollok BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* 2002; 13: 575–580.
- Preston-Martin S, Pogada JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer* 1998; Suppl 11: 17–22.
- Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004; 111: 399–408.
- Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception folate and vitamin B₆ status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 107–113.
- Ross JA, Blair CK, Olshan AF, Robison LL, Smith FO, Heerema NA, Roesler M. Periconceptional vitamin use and leukaemia risk in children with Down Syndrome. *Cancer* 2005; 95: 1786–1794.
- SACN. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Folate and Disease prevention. TSO, London, 2006 (http://www.sacn.gov.uk/pdfs/folate_and_disease_prevention_report.pdf).
- Sadler TW. Medizinische Embryologie. 10. korr. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a metaanalytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113: 825–828.
- SCF, Opinion of the Scientific Committee on Food on The Tolerable Upper Intake Level of Folate. SCF Opinions, 28 November 2000; p. 1–13.
- Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Thorneau TM, Folsom AR. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer alcohol associated risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12: 420–428.
- Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 137–140.
- Signore C, Mills JL, Cox C, Trumble AC. Effects of folic acid fortification on twin gestation rates. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 757–762.
- Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944–950.
- Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, Fielding DW, Walker S, Schorah CJ, Wild J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. DACH-LIGA Homocystein (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1392–1403.
- Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 175–188.
- Thompson JR, FitzGerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a casecontrol study. *Lancet* 2001; 358: 1935–1940.
- Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O. Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 177–187.
- Tönz O. Das präventive Potential der Folsäure. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 597–621.
- Tönz O. Folsäure – freiwilliger Zusatz bei diversen Lebensmitteln oder obligate Anreicherung eines Grundnahrungsmittels. *Ther Umsch* 2007; 64: 171–176.
- Tönz O. Inzidenzberechnung auf Grund der EUROCAT-Daten aus Lausanne (Addor 2007) und Zürich (Schweiz Med Wschr 2000; 139: 1326–1331) 2008; persönliche Mitteilung.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565–575.
- Umstad MP, Gronow MJ. Multiple pregnancy: a modern epidemic? *Med J Aust* 2003; 178: 613–615.
- Van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004; 39: 689–694.
- Velie EM, Block G, Shaw GM, Samuels SJ, Schaffer DM, Kulldorff M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605–616.
- Venn BJ, Green TJ, Moser R, McKenzie JE, Skeaff CM, Mann J. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002; 132: 3353–3355.

- Wälti MK, Jacob S. Angereicherte Lebensmittel in der Schweiz. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). Fünfter Schweizerischer Ernährungsbericht. Bundesamt für Gesundheit, Bern, 2005; p. 767–778.
- Wald N, Hackshaw A. Folic acid and prevention of neural tube defects (letter). *Lancet* 1997; 350: 664–665.
- Waller DK, Tita AT, Annegers JF. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 378–383.
- Wang H, Berry R, Li Z, Gindler J, Correa A, Wong Ly, Wang Y. Multiple births among women who took folic acid during early pregnancy-Sino-US NTD Project. *Paediatric Perinatal Epidemiol* 2001; 15: A35.
- Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882.
- Ward M, Hutton J, Mc Donnell R, Bachir N, Scallan E, O'Leary M, Hoey J, Doyle A, Delany V, Sayers G. Folic acid supplements to prevent neural tube defects: trends in East of Ireland 1996-2002. *Ir Med J* 2004; 97: 274–276.
- Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighbourhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88: 1674–1680.
- WCRF & AICR. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. AICR, Washington DC, 2007.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaughey DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334: 464–467.
- Wild J. Girls should be taught at school about importance of folic acid. *BMJ* 1996; 312: 974.
- Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335–1343.
- 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* 2007; 79: 16–23.

14 Adresses

Office fédéral de la santé publique (OFSP)
3003 Berne
www.ofsp.admin.ch

Société suisse de nutrition SSN
Schwarztorstrasse 87
case postale 8333
3001 Berne
www.sge-ssn.ch
www.nutrinfo.ch

« Stiftung Folsäure Offensive Schweiz »
Hinterbergstrasse 47
6312 Steinhausen
www.folsaeure.ch

SBH. Schweizerische Vereinigung zugunsten von Personen
mit Spina bifida und Hydrocephalus
Willimann Brigit (secrétariat)
Schulrain 3
6276 Hohenrain
www.spina-hydro.ch

Association suisse des diététiciens et diététiciennes
Stadthof
Bahnhofstrasse 7b
6210 Sursee
www.svde-asdd.ch

Société suisse de gynécologie et d'obstétrique SGGG
Giacomettistrasse 36
3006 Berne
www.sggg.ch

Fédération suisse des sages-femmes
Rosenweg 25 C
3000 Berne 23
<http://www.sage-femme.ch/>

pharmaSuisse, Société suisse des pharmaciens
Stationsstrasse 12
Case postale
3097 Berne – Liebefeld
www.pharmasuisse.org

Association suisse des droguistes ASD
Nidaugasse 15
2502 Bienne
www.drogistenverband.ch

Remerciements

Nos plus vifs remerciements s'adressent à

Dr Marie-Claude Addor, médecin associé, Service de Génétique médicale, Maternité, CHUV Lausanne, pour ses données sur la prévalence d'ATN dans le canton de Vaud ainsi qu'au Pr Helen Dolk, responsable du projet du registre centralisé EUROCAT à Ulster, pour les données comparatives européennes (cf. illustration p. 56) ;

Dr Dan Georgescu, médecin-chef de la Clinique psychiatrique de Königsfelden à Brougg, pour la riche documentation scientifique sur l'acide folique et les démences ou dépressions ainsi que la possible influence d'une supplémentation en acide folique sur les conséquences neuropsychiatriques d'une carence en vitamine B₁₂ ;

Pr Dr Roger Darioli, ancien médecin chef à la polyclinique médicale universitaire de Lausanne, membre de la Commission fédérale pour l'alimentation et vice-président de la société suisse de nutrition, pour avoir soigneusement révisé la brochure et le dépliant.