

**E**N MATIÈRE DE PÉRINATALITÉ au Québec, le réseau de la santé publique s'occupe prioritairement de la prévention de la prématurité, du retard de croissance *in utero* et des malformations congénitales. Jusqu'à maintenant, relativement peu d'efforts ont été consentis à la prévention primaire des malformations congénitales, faute de moyens efficaces. Cette situation a changé au cours des dernières années avec la publication de plusieurs travaux de recherche qui ont montré que la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), et possiblement de certaines autres malformations, était non seulement possible, mais efficace et abordable.

## Les anomalies de fermeture du tube neural

### Définition

Le tube neural est le précurseur embryonnaire de la moelle épinière et du cerveau. Il se ferme au 28<sup>e</sup> jour de gestation, soit avant même que la majorité des femmes aient acquis la certitude d'être enceintes.

Les AFTN comprennent la *spina bifida* et la myéломéningocèle, et peuvent entraîner différentes complications : hydrocéphalie, épilepsie, déficience intellectuelle, paralysie des membres inférieurs, problèmes urinaires récurrents. L'anencéphalie, qui fait aussi partie des complications, est quant à elle incompatible avec la vie.

### Fréquence

Au Canada, la prévalence des AFTN

*Le Dr Jean Grégoire, omnipraticien, est médecin-conseil à la Direction de la santé publique, de la planification et de l'évaluation de la Régie régionale de la santé et des services sociaux Chaudière-Appalaches.*

## La prévention des malformations congénitales du tube neural et le rôle du médecin de famille

par Jean Grégoire

est estimée à 1,01 par 1000 naissances ; les provinces de l'Est sont les plus touchées<sup>1,2</sup>. Au Québec, de 1,4 à 4 nouveaux sur 1000 sont atteints d'une AFTN.

Au sein d'une famille déjà touchée, le risque de récurrence est de 4,5 %<sup>3</sup>.

### Importance

On estime que 80 % et plus des enfants atteints d'une AFTN survivent et que leur espérance de vie est relativement normale<sup>4</sup>.

Les AFTN viennent au premier rang des malformations congénitales entraînant des limitations fonctionnelles. Jusqu'à 80 % des enfants qui en sont atteints auront une hydrocéphalie<sup>5</sup>. L'épilepsie, la déficience intellectuelle, la paralysie des membres inférieurs et des problèmes d'incontinence et d'infection urinaire récurrente sont de plus associés aux AFTN, avec leur cortège d'hospitalisations répétées et de chirurgies multiples, sans oublier les nombreuses contraintes imposées aux familles.

### Coûts

Nous ne disposons pas de données récentes au Québec pour définir les conséquences économiques de ces affections. La Société canadienne de pédiatrie estimait à 1,7 million de dollars par année les coûts des soins aux enfants atteints de *spina bifida*.

### Étiologie et rôle de l'acide folique

La cause des AFTN serait de nature multifactorielle. Elles résulteraient de l'interaction entre une modification gé-

nétique et des facteurs environnementaux comme la nutrition.

L'acide folique est une vitamine du groupe B intervenant dans le métabolisme des acides aminés, en particulier dans la synthèse de la méthionine. On en trouve dans les légumes verts feuillus et les céréales à grains entiers. Les enquêtes nutritionnelles rapportent que les Québécoises en consomment en moyenne 203 µg par jour<sup>6</sup>, ce qui suffit à combler leurs besoins usuels lorsqu'elles ne sont pas enceintes.

L'observation d'une recrudescence des AFTN en période de disette a permis de soupçonner le rôle de l'alimentation dans l'émergence des AFTN<sup>7</sup>.

Les résultats de recherches sur la prévention, notamment des travaux portant sur les multivitamines et l'acide folique, ont montré que cette vitamine jouait peut-être un rôle dans la prévention des AFTN. Les résultats des études initiales semblaient indiquer que les AFTN pouvaient être causées par une déficience en folates, mais des travaux subséquents ont montré que, chez les femmes ayant donné naissance à un enfant atteint, la déficience en folates n'était pas plus élevée que dans la population générale<sup>8</sup>.

On pense actuellement qu'il s'agit plutôt d'un défaut métabolique et que la présence d'une quantité suffisante d'acide folique l'empêche de s'exprimer, jouant ainsi un rôle protecteur.

L'acide folique peut empêcher l'apparition d'autres malformations : cœur<sup>9</sup>, membres<sup>10</sup>, arbre urinaire<sup>11</sup>,

fente labiopalatine<sup>12</sup>.

L'acide folique n'est pas toxique et n'est pas associé à l'apparition de malformations. Toutefois, il peut interagir avec certains médicaments : le chloramphénicol, la sulfasalazine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et certains autres anticonvulsivants<sup>13</sup>. Il peut également masquer les indices hématologiques d'une déficience en vitamine B<sub>12</sub>.

## La prévention

### Prévention primaire

On sait depuis quelques années déjà qu'il est possible de prévenir ces malformations et d'en réduire significativement l'apparition et la récurrence.

La première des études significatives dans ce domaine a été effectuée par le Medical Council Research Group<sup>10,14</sup>. Dans cette étude multicentrique avec randomisation à double insu faite auprès de 1817 femmes à risque de récurrence, les femmes ont été réparties en quatre groupes : avec ou sans acide folique ; avec ou sans autres vitamines. Vingt-sept des nouveau-nés des 1195 femmes ayant accouché avaient une AFTN : six dans le groupe des femmes recevant de l'acide folique et 21 dans les autres groupes, ce qui correspondait à une réduction hautement significative de 72 %.

L'autre étude décisive a été effectuée auprès d'un groupe de femmes à faible risque. Il s'agit d'une recherche faite en Hongrie<sup>15</sup> : lors de consultations pré-conceptionnelles, 4753 femmes ont été randomisées en deux groupes. Un groupe a pris des multivitamines contenant de l'acide folique, et l'autre des suppléments minéraux seulement un mois avant la date planifiée de conception et pendant les premiers mois de la grossesse. La proportion des femmes

ayant eu un enfant atteint d'une malformation congénitale était de 13,3 sur 1000 (dont aucune AFTN) dans le premier groupe ayant pris de l'acide folique, et de 22,9 sur 1000 (comprenant six AFTN) dans le groupe qui n'avait pas pris d'acide folique ( $p = 0,02$ ).

On trouve dans la littérature les résultats de plusieurs autres travaux confirmant cette tendance. Après leur publication, deux stratégies préventives ont été suggérées : une stratégie passive fondée sur l'ajout de suppléments dans les produits céréaliers, et une stratégie active faisant appel à des programmes de promotion et de sensibilisation publique visant la consommation d'acide folique ou de multivitamines en période périconceptionnelle.

Depuis 1998, à l'instar des États-Unis, Santé Canada a autorisé l'ajout de suppléments d'acide folique dans les céréales et les pâtes alimentaires à un taux de 140 µg par 100 g de farine. Cette stratégie pourrait avoir pour effet de hausser la consommation moyenne de 100 à 150 µg de folates, ce qui sera insuffisant pour prévenir les AFTN, puisqu'il est reconnu que le niveau protecteur est de l'ordre de 400 µg par jour.

La seconde stratégie a été adoptée et mise en œuvre par quelques pays, dont la Grande-Bretagne, les Pays-Bas et l'Australie. On y a orchestré de vastes campagnes de sensibilisation visant plusieurs groupes : femmes en général, jeunes femmes, médecins et pharmaciens.

**Selon les études publiées à ce jour, on pourrait donc espérer une réduction des AFTN de l'ordre de 50 à 70 % si l'on offrait des suppléments d'acide folique à l'ensemble des femmes enceintes.**

### Prévention secondaire

La prévention secondaire des AFTN

s'articule autour du dépistage échographique avec ou sans dosage des alpha-fœtoprotéines sériques. La décision relative à l'intervention découlant de la découverte d'une AFTN est difficile, et les parents doivent la prendre en toute connaissance de cause. Entre une interruption volontaire de grossesse et une orientation précoce vers un centre spécialisé, il y a plusieurs possibilités, y compris une intervention *in utero* dans certains cas très particuliers.

Nous voulons ici surtout insister sur la prévention primaire, qui offre des perspectives plus intéressantes. L'évaluation individualisée n'en reste pas moins cliniquement pertinente, et la prévention secondaire n'est certes pas inutile. Elle a au contraire un rôle complémentaire essentiel, puisque les efforts de prévention primaire nous permettent d'espérer une réduction de 50 à 70 % des AFTN.

### Les recommandations officielles

On retrouve une belle unanimité dans les recommandations des différents organismes<sup>16</sup>.

On recommande à toutes les femmes planifiant une grossesse d'ajouter un supplément de 0,4 à 0,8 mg d'acide folique à un régime alimentaire équilibré, à partir d'un mois avant la conception jusqu'au troisième mois de grossesse.

Les femmes à risque élevé, quant à elles (celles ayant déjà eu un enfant atteint d'une AFTN ou ayant des antécédents familiaux d'AFTN ; les diabétiques traités par de l'insuline ; les épileptiques traités par de l'acide valproïque, de la carbamazépine ou d'autres médicaments antagonistes de l'acide folique), devraient prendre un sup-

plément de 4 mg d'acide folique trois mois avant la conception et ce, jusqu'au troisième mois de grossesse.

Santé Canada, qui s'intéresse à ce problème depuis quelques années déjà, vient de mettre à jour ses recommandations, qui vont dans le même sens.

### Les problèmes liés à l'application des recommandations

Jusqu'à maintenant, l'information ne rejoint pas les principales intéressées, soit les futures mères.

Comme on l'a vu, la prise d'un supplément adéquat de folates dans la période périconceptionnelle protège le fœtus contre l'AFTN. La dose recommandée est de 400 µg par jour.

Malgré le fait que les recommandations font l'unanimité et que ces connaissances sont acquises depuis plusieurs années déjà, on se rend compte que l'ensemble des femmes enceintes ne consomment toujours pas suffisamment de folates pour protéger leur progéniture.

D'une part, la consommation moyenne des Québécoises est d'environ 200 µg. L'ajout de suppléments dans la farine décrété par Santé Canada (140 µg par 100 g de farine) cette année fournira au mieux un apport supplémentaire de 100 à 150 µg, ce qui est encore insuffisant pour protéger l'ensemble des fœtus.

D'autre part, les femmes sont en général mal informées de l'utilité de cette vitamine. Une étude récente effectuée au Québec auprès de 1858 femmes de la Montérégie montrait que, même si 27 % des répondantes disaient consommer des vitamines contenant de l'acide folique, seulement 13 % des embryons étaient adéquatement protégés<sup>15</sup>. Cette situation est comparable à celle que

l'on observe ailleurs : un sondage récent fait aux États-Unis montrait que seulement le tiers des femmes enceintes avaient consommé suffisamment d'acide folique<sup>9,17</sup>. Même chose à Toronto : seulement 18 % des femmes fréquentant une clinique de conseil génétique (où théoriquement elles auraient dû être plus sensibilisées) connaissaient l'importance de l'acide folique. En outre, seulement 37 % des femmes ayant déjà eu un enfant atteint d'une AFTN étaient au courant<sup>18-20</sup>.

Du côté des médecins, une enquête effectuée à Toronto<sup>21</sup> en 1997 auprès de 35 généralistes a révélé que 20 d'entre eux mentionnaient le rôle de l'acide folique à leurs patientes, et que seulement cinq savaient à quelle période il fallait recommander la prise d'un supplément.

**L** NE FAIT AUCUN doute qu'une proportion significative des AFTN peut être prévenue et ce, à un coût minime si on le compare aux coûts qu'engendrent les soins requis par les enfants qui en sont atteints.

Jusqu'à maintenant, l'information, bien qu'elle soit connue depuis plusieurs années, n'a pas rejoint les femmes.

Il faut donc trouver un moyen efficace de la transmettre aux femmes, et le médecin de famille joue un rôle essentiel à cet égard.

Dans le cadre des examens médicaux périodiques et des consultations en matière de contraception, il devient important que les médecins informent les femmes et les jeunes couples de ce moyen préventif important. □

**Date de réception** : 23 décembre 1999.

**Date d'acceptation** : 27 avril 2000.

### Bibliographie

1. DeWals P, Trochet C, Pinsonneault L. Pre-

valence of neural tube defects in the Province of Québec, 1992. *Can Journal of Pub Health* 1999 ; 90 (4) : 237-9.

2. McCourt C, Turner L. Risk evaluation of food fortification measures to respond to the evidence for a protective effect of folate against neural tube defects. Ottawa : Santé Canada, 1998 : 35 pages.

3. Van Allen MI, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *CMAJ* 1993 ; 149 (9) : 1239-43.

4. Waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry* 1994 ; 31 : 188-205.

5. Waitzman NJ, Romano PS, Scheffler RM. Estimates of the economic costs of birth defects. *Inquiry* 1994 ; 31 : 188-205.

6. Centers for disease control and prevention. Economic burden of spina bifida – United States 1980-1990. *MMWR* 1989 ; 38 (15) : 264-7.

7. Société canadienne de pédiatrie. *La consommation périconceptionnelle d'acide folique pour réduire le risque d'anomalies du tube neural*. SCP, 1995.

8. *Les Québécoises et les Québécois mangent-ils mieux ? Rapport de l'enquête québécoise sur la nutrition*. Québec : Santé Québec, 1995 : 317 pages.

9. Tkab E. Open or closed? A world of difference: a history of homocysteine research. *Nutrition Reviews* 1998 ; 56 (8) : 236-44.

10. Mills, et al. Homocysteine and neural tube defects. *J Nutrition* 1996 ; 126 : 756S-60S.

11. Shaw GM, et al. Risk of orofacial clefts in children born to women taking multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995 ; 345 : 393-6.

12. Botto LD, et al. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population based case-control study. *Pediatrics* 1996 ; 98 (5) : 911-7.

13. Li DK, et al. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995 ; 6 (3) : 212-8.

14. Goodman AG, et al. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. New York : Parmanon Press, 1990.

15. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1832-5.

16. MRC Vitamin Study Group. Prevention



### par la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

#### Épargne et investissement

- Régime enregistré d'épargne-retraite (REER)
  - Compte de retraite immobilisé (CRI)
  - Fonds enregistré de revenu de retraite (FERR)
  - Fonds de revenu viager (FRV)
  - Régime enregistré d'épargne-études (REEE)
  - Fonds d'investissement
- Fonds FMOQ : (514) 868-2081 ou 1 888 542-8597**

#### Programmes d'assurances

- Assurances de personnes
  - Assurances automobile et habitation
  - Assurances de bureau
  - Assurance-médicaments et assurance-maladie complémentaires
  - Assurances frais de voyage et annulation
- Dale-Parizeau LM : (514) 282-1112 ou 1 877 807-3756

#### Pro-Fusion « auto »

- Achat - vente
  - Voitures neuves ou usagées
  - Location
  - Financement d'auto
- Pro-Fusion : (514) 745-3500 ou 1 800 361-3500**

#### Téléphone cellulaire et téléavertisseur

- Bell Mobilité Cellulaire **(514) 946-2884 ou 1 800 992-2847**

#### Carte Affinité - Master Card Or Banque MBNA

- Service à la clientèle : 1 800 870-3675
- M<sup>me</sup> Renée Carter : (514) 390-2159

#### Carte La Professionnelle (carte multi-avantages)

- Corporation de Services aux membres (514) 861-2052 ou 1 800 520-2052

#### Tarifs corporatifs des hôtels pour les membres de la FMOQ

- FMOQ : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499**

#### Direction des Affaires professionnelles

- D<sup>r</sup> Hugues Bergeron, directeur
- FMOQ : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499**

#### Autres services

- Assurance-responsabilité professionnelle

of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991 ; 338 : 8760 : 131-7.

17. Bower C, et al. Folate preventing neural tube defects. The pharmacist's contribution. *Australian Pharmacist* 1995 ; 14 (6) : 367-71.
18. Société des gynécologues et obstétriciens du Canada. *L'emploi de l'acide folique pour la prévention des malformations du tube neural. Déclaration de principe. SGOC*, mars 1993.
19. Van Allen M, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *CMAJ* 1993 ; 149 (9) : 1239-43.
20. Canadian task force on the periodic health examination. Periodic health examination, 1994 update: Primary and secondary prevention of neural tube defects. *CMAJ* 1994 ; 151 (2) : 159-65.
21. Morin P, et al. Pregnancy planning and the use of folic acid: results from a survey in Montérégie, Québec. *Am J Epidemiol* (sous presse).
22. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventing neural tube birth defects: a prevention model and resource guide*. Atlanta : CDC, 1998 : 150 pages.
23. Ministère de la Santé et des Services sociaux. *Politique de périnatalité*. Québec : MSSS, 1993.
24. Koren G. Periconception folic acid supplementation. Knowledge and practice of canadian family physicians. *Canadian Family Physician* 1997 ; 43 : 851-2.

**DES MILLIERS  
DE COEURS  
à protéger**

FONDATION  
DES MALADIES  
DU COEUR  
DU QUÉBEC

Tél. : (514) 871-1551  
ou 1 800 567-8563  
Télééc. : (514) 871-1464