



Société
canadienne
de pédiatrie

Le folate et les anomalies du tube neural : le rôle des suppléments et des aliments enrichis

Noam Ami, Mark Bernstein, François Boucher, Michael Rieder, Louise Parker;
Société canadienne de pédiatrie, comité de pharmacologie et des substances dangereuses

English on page 145
Résumé en page 145

L'acide folique (vitamine B₉) est une vitamine hydrosoluble du groupe B. On le trouve dans les aliments sous forme de folate et dans les suppléments sous forme d'acide folique, dont la biodisponibilité est plus importante. Le folate joue un rôle essentiel dans la synthèse et la réparation de l'ADN, ainsi que dans la croissance et la division cellulaires. Il contribue également à la méthylation de l'ADN et est donc important pour la régulation épigénomique.

On trouve du folate dans des aliments comme les légumineuses, les légumes-feuilles, les légumineuses et la viande rouge. Les abats, comme le foie, en contiennent également un taux élevé. Cependant, on peut en perdre jusqu'à 70 % pendant la cuisson, en raison de la dégradation thermique ou de la dissolution dans l'eau de cuisson.(1,2)

Il est important de consommer une quantité suffisante de folate pour assurer une protection contre les anomalies du tube neural (ATN). Les ATN sont causées par une malformation ou une fermeture incomplète du tube neural pendant le développement du système nerveux central au cours des troisième et quatrième semaines de gestation.(3-11) Les ATN incluent l'anencéphalie, une fermeture incomplète du tube neural au niveau du cortex cérébral et un spina-bifida, une anomalie de la fermeture dans la région lombosacrée ou, moins souvent, dans une région plus haute de la moelle épinière.(3,6,10-14) Les ATN font partie des catégories d'anomalies congénitales les plus courantes en Amérique du Nord. En 1996, la prévalence d'ATN à la naissance au Canada (à l'exclusion du Québec) était de huit cas sur 10 000 naissances vivantes, pour 219 nourrissons touchés.(6,15) Pendant la période précédant l'enrichissement en folate, les taux les plus élevés étaient signalés dans l'est du Canada et diminuaient progressivement à mesure qu'on se rapprochait de la côte Ouest. En fait, les taux passaient de dix cas sur 10 000 naissances dans l'Est à cinq cas sur 10 000 naissances dans l'Ouest.(6,15-18) Le risque de récurrence chez les femmes qui ont déjà accouché d'un enfant touché se situe entre 2 % et 5 %.(6,19)

L'étiologie des ATN est complexe et multifactorielle : la génétique, les anomalies chromosomiques et les facteurs environnementaux ont été mis en cause.(5,6,10,14,19-25) Cependant, des données concluantes indiquent qu'une plus grande consommation d'acide folique avant la conception s'associe à une diminution marquée de la prévalence d'ATN à la naissance.(26) Des taux optimaux de folate total peuvent également conférer une protection contre les malformations cardiaques congénitales,(27) les fissures labiopalatines(28-29) et les troubles neurodéveloppementaux.(30) Selon les recommandations actuelles de Santé Canada, les femmes doivent ingérer au moins 400 µg de folate par jour pour réduire le risque d'ATN chez le fœtus. La plupart des gens ne peuvent pas atteindre ce taux de folate à partir d'aliments non enrichis, et c'est pourquoi de nombreux pays, dont le Canada, les États-Unis et le Royaume-Uni, ont adopté des initiatives pour

accroître l'apport d'acide folique.(31-37) Ces initiatives comprennent l'enrichissement des produits céréaliers en acide folique et la promotion de la prise de suppléments d'acide folique par voie orale.

LES ALIMENTS ENRICHIS EN ACIDE FOLIQUE

Pour corriger l'insuffisance alimentaire en folate en Amérique du Nord, l'enrichissement de la farine et des produits céréaliers (y compris les céréales prêtes à manger et les pâtes), à un taux de 150 µg d'acide folique/100 g, est devenue obligatoire en 1998. L'enrichissement en acide folique vise à réduire la prévalence d'ATN à la naissance, car il accroît le folate total de la mère, mieux évalué par la détermination du folate érythrocytaire. Les aliments ont été enrichis pour accroître l'apport quotidien en acide folique d'une moyenne d'environ 100 µg. Une étude américaine a démontré une augmentation des concentrations en folate érythrocytaire, qui sont passées de 527 nmol/L à 741 nmol/L chez 38 000 femmes en âge de procréer après l'introduction de l'enrichissement en acide folique. Cependant, malgré l'instauration de cette politique, seulement de 23 % à 33 % des femmes nord-américaines en âge de procréer (selon leur ethnie) respectent l'apport quotidien recommandé.(38) Chez certaines femmes, les taux de folate érythrocytaire sont ainsi demeurés sous le taux protecteur optimal estimé de 900 nmol/L.(39) Par ailleurs, une vaste étude par modelage pharmacocinétique effectuée récemment en Chine a démontré le caractère bénéfique de taux encore plus élevés de folate érythrocytaire (jusqu'à 1 500 nmol/L).(40)

Pour bien des femmes, l'apport quotidien de folate est demeuré plus bas que la recommandation de 400 µg faite par Santé Canada, mais l'enrichissement des aliments en acide folique s'est révélé très efficace pour réduire la prévalence d'ATN à la naissance. En effet, après l'enrichissement en acide folique, la prévalence de spina-bifida à la naissance a chuté de plus de 50 % au Canada et celle d'autres ATN, d'environ le tiers.(41) De plus, le gradient Est-Ouest des taux d'ATN s'est résorbé considérablement après l'adoption de l'enrichissement en acide folique.(41) Toutefois, les cas sont peut-être sous-évalués, car les interruptions spontanées de grossesse à moins de 20 semaines d'âge gestationnel/500 g ne sont pas consignées uniformément partout au pays. Des réductions similaires de 50 % à 70 % des ATN à la naissance ont été signalées dans d'autres pays après que les mères eurent accru leur consommation d'acide folique.(12,23,35,39,42-44)

Des études plus récentes auprès de femmes canadiennes en âge de procréer ont révélé qu'environ le quart de cette population ne possède pas de taux protecteurs de folate érythrocytaire,(45) malgré certains écarts reconnus entre les techniques de dosage.(46) Le recours aux suppléments était le principal prédicteur de taux optimaux et était corrélé à une meilleure situation socioéconomique.(47)

Correspondance : Société canadienne de pédiatrie, 2305, boulevard St Laurent, bureau 100, Ottawa (Ontario) K1G 4J8, courriel : info@cps.ca, site Web : www.cps.ca

LES SUPPLÉMENTS D'ACIDE FOLIQUE PAR VOIE ORALE

Malgré l'abondance de données démontrant l'efficacité de l'enrichissement en acide folique pour réduire les ATN, une forte proportion de femmes présente tout de même une carence en acide folique en début de grossesse. Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada recommandent que les femmes en âge de procréer prennent un supplément quotidien de 0,4 mg d'acide folique pour réduire le risque d'ATN. Cette recommandation est soutenue par des lignes directrices détaillées de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).(13,17-18) D'après ces lignes directrices, les femmes en bonne santé doivent adopter une alimentation riche en folate, composée de suppléments quotidiens d'une multivitamine qui contient de l'acide folique (de 0,4 mg à 1,0 mg), pendant au moins deux à trois mois avant la conception, tout au long de la grossesse et pendant la période postnatale (sur une période d'au moins quatre à six semaines et tant que l'allaitement se poursuit). Certains facteurs sont connus pour accroître le risque d'ATN lors des grossesses subséquentes, y compris une ATN chez un membre de la fratrie, une histoire familiale d'ATN, l'obésité de la mère, l'origine hispanique de la mère et l'utilisation de certains anti-convulsivants.(48,49) Le diabète prégestationnel ou gestationnel a une faible valeur prédictive,(48) peut-être parce que le risque peut varier selon le contrôle glycémique.(50) Puisque l'étiologie semble multifactorielle, chaque facteur de risque a une valeur prédictive tout aussi faible, mais les femmes les plus à risque sont celles qui ont déjà un enfant touché (risque de 2 % à 5 % avant l'enrichissement des aliments[24]). Par conséquent, aux femmes qui ont une histoire familiale d'ATN ou d'autres complications de santé, la SOGC recommande d'accroître la consommation d'aliments riches en folate et de prendre un supplément quotidien de multivitamines (contenant 5 mg d'acide folique) à compter d'au moins trois mois avant la conception jusqu'à dix à 12 semaines après la conception.(18)

LES PROBLÈMES LIÉS À L'ENRICHISSEMENT DES ALIMENTS

L'enrichissement des aliments en acide folique a accru la consommation de cette vitamine, mais on estime que seulement le quart des femmes en âge de procréer présente un apport alimentaire total de folate suffisant pour réduire le risque que leur enfant ait une ATN.(32,51) Lorsque l'enrichissement en acide folique a été implantée au Canada en 1998, on estimait qu'il assurait l'ajout de 100 µg d'acide folique par jour au régime alimentaire moyen.(52) Cependant, en 2008, la consommation annuelle de farine *per capita* au Canada avait reculé à 43,7 kg, soit 2,3 kg de moins que l'année précédente. Cette diminution était peut-être causée en partie par l'augmentation de 35 % du coût de la farine entre 2007 et 2008, ainsi que par la popularité croissante des régimes sans gluten. La quantité totale de folate ingéré depuis l'enrichissement des aliments a probablement diminué encore davantage depuis 2008.(53)

Aux États-Unis, les femmes d'origine hispanique sont particulièrement à risque, surtout si elles sont moins acculturées ou consomment moins de farine de blé, mais plus de farine de maïs. Leur taux d'acide folique est plus faible et leur taux d'ATN, plus élevé qu'au sein de la population blanche non hispanique. Un projet est en cours afin d'enrichir la farine de maïs masa pour accroître la consommation de folate de ces femmes,(54) qui présentent également une incidence relativement élevée de polymorphisme du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), ce qui les rend plus à risque de carence en folate.(55)

Le taux actuel d'enrichissement des aliments en acide folique est inférieur à celui qui est nécessaire pour que la plupart des Canadiens atteignent l'apport quotidien recommandé (400 µg) à partir de leur simple régime alimentaire. Jusqu'à 40 % des femmes en âge

de procréer de l'Ontario ne consomment pas assez d'acide folique pour prévenir une ATN chez leur enfant.(13,17-18) Une étude plus récente a établi que, dans l'ensemble du Canada, 25 % des femmes en âge de procréer présentent un taux sous-optimal de folate érythrocytaire.(45) Par conséquent, une controverse importante entoure le taux d'enrichissement des aliments en acide folique et la nécessité de l'accroître pour mieux protéger le fœtus. Dans ses lignes directrices de 2007, la SOGC proposait de faire passer l'enrichissement en acide folique de la farine à 300 µg/100 g pour mieux prévenir les ATN. Elle soulignait également l'effet positif des suppléments d'acide folique sur la santé des femmes pendant la grossesse.(17-18)

LES PROBLÈMES LIÉS AUX SUPPLÉMENTS

Les suppléments oraux d'acide folique représentent une approche plus ciblée pour les femmes en âge de procréer et ont fait l'objet d'une promotion généralisée. Cependant, même si la population est plutôt sensibilisée à l'importance du folate grâce à de vastes campagnes de marketing et à une éducation clinique, la prise de suppléments d'acide folique demeure généralement faible. En effet, seulement le quart des femmes nord-américaines en âge de procréer en prennent. De plus, le gradient socioéconomique est important, puisque seulement 16 % des femmes défavorisées déclaraient avoir pris des suppléments d'acide folique pendant leur grossesse.(56) Celles dont le revenu annuel était inférieur à 25 000 \$US trouvaient que le coût des suppléments d'acide folique avait un effet dissuasif.(37) Cette statistique est particulièrement importante, car la défavorisation est corrélée à un risque d'ATN élevé. Ce sont les femmes de ces groupes qui ont le plus besoin d'une supplémentation efficace.(51,56-58) Une petite étude réalisée récemment au CHU Sainte-Justine, au Québec, a réitéré ces résultats. En effet, seulement 4 % des femmes qui fumaient et consommaient de l'alcool prenaient des suppléments conformément aux lignes directrices.(59) D'autres stratégies incluent l'utilisation d'un contraceptif oral contenant un supplément de folate, l'utilisation de tétrahydrofolate(60) ou la recommandation de prendre une forte dose de supplément (5 mg par jour). Pour conseiller une telle dose, il faut présumer que la patiente n'adhérera pas parfaitement à l'ordonnance et qu'elle n'en prendra qu'occasionnellement, mais il s'agit d'une dose sécuritaire qui contribue à l'atteinte d'un taux optimal de folate érythrocytaire (www.motherisk.org/women/updatesDetail.jsp?content_id=891).

LES INQUIÉTUDES AU SUJET DES SUPPLÉMENTS DE FOLATE : LA CARENCE EN VITAMINE B₁₂ ET LE CANCER

Il y a une certaine hésitation à recommander d'accroître l'enrichissement des aliments en acide folique à cause des inquiétudes à l'égard de deux sujets : le risque que des taux élevés de folate camouflent les symptômes d'une carence en vitamine B₁₂ et qu'ils contribuent à l'étiologie du cancer du côlon et d'autres cancers.

Le folate, la carence en vitamine B₁₂ et l'anémie pernicieuse
La carence en vitamine B₁₂ est généralement diagnostiquée après la découverte d'une anémie pernicieuse. La consommation d'un taux suffisant de folate traite partiellement l'anémie et peut camoufler l'apparition d'une carence en vitamine B₁₂, ce qui pourrait favoriser la progression et l'aggravation d'une neuropathie.(7,35,39,62-64) Cependant, une analyse plus récente des effets d'une forte consommation de folate n'a pas confirmé ce phénomène de camouflage des symptômes de carence en vitamine B₁₂.(33,65-67) En fait, l'analyse épidémiologique a révélé que le nombre de cas d'anémie pernicieuse a diminué plutôt qu'augmenté depuis l'adoption de l'enrichissement des aliments en acide folique.(33,67,68) Une forte consommation de folate combinée à un faible taux sérique de vitamine B₁₂ exacerbe les symptômes de carence en vitamine B₁₂

plutôt que de les camoufler,(65,66) tandis qu'un taux sérique normal de vitamine B₁₂ combiné à un bilan en folate élevé a un effet protecteur contre une atteinte cognitive.(67) Selon ces nouvelles observations, l'augmentation de la consommation de folate au taux obtenu grâce aux normes d'enrichissement actuelles ne risque pas de camoufler une carence en vitamine B₁₂. Les recommandations actuelles sont plutôt tournées vers l'enrichissement des aliments en vitamine B₁₂ et vers la recherche de moyens plus précis pour déceler une carence en vitamine B₁₂ au moyen d'analyses sanguines.(33,61,63)

L'acide folique et le cancer

Les antagonistes du folate, comme le méthotrexate, font partie de l'arsenal chimiothérapeutique du cancer. Il était donc fondé de craindre qu'une augmentation du taux de folate au sein de la population déclenche ou encourage le cancer, peut-être en créant un milieu favorable à la croissance de cancers préexistants.

Plusieurs analyses ont démontré l'absence d'augmentation ou une faible diminution du risque de cancer chez les personnes présentant le bilan en folate le plus élevé, chaque étude individuelle tenant compte différemment des variables confusionnelles (p. ex., âge, sexe, apport en calories, en fibres et en alcool, indice de masse corporelle et histoire familiale). Ont été analysés les cancers du sein, de la prostate, du pancréas et du poumon, ainsi que le cancer colorectal.

Le cancer du sein, qui est de loin le cancer le plus courant, à la fois chez les femmes et au Canada, est responsable de 27 % de tous les cas incidents et de 15 % des décès par cancer chez les femmes. Selon une analyse et méta-analyse des études sur le cancer du sein, il n'y avait pas d'association entre le cancer du sein et la prise de multivitamines, y compris l'acide folique.(68,69)

Le cancer de la prostate est le cancer le plus courant chez les hommes. En effet, il représente 28 % de tous les cas incidents et 11 % des décès par cancer au sein de cette population. Une étude récente a présenté les résultats de la plus grande étude cas-témoins des cancers de la prostate décelés par le test de l'antigène prostatique spécifique jusqu'à présent, y compris une analyse et une méta-analyse du risque de cancer de la prostate et du folate. Les résultats n'étaient pas concluants, mais les auteurs de l'étude n'étaient pas en mesure d'écarter une certaine association entre un bilan élevé en folate et un risque accru de cancer de la prostate.(70)

Le cancer du pancréas est la quatrième cause de décès par le cancer en importance, tant chez les hommes que chez les femmes. Il représente environ 5 % de tous les décès par le cancer, et un peu plus de 2 % des cas incidents. Selon une analyse, un taux de folate plus élevé chez les femmes confère une protection contre le cancer du pancréas, tandis que chez les hommes, il n'a pas d'effet.(71)

Le cancer du poumon est de loin la principale cause de mortalité par cancer chez les hommes et les femmes, puisqu'il représente 27 % de tous les décès par cancer. Les auteurs de l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), une vaste étude de cohortes menée dans dix pays, ont récemment publié leurs principales observations dans ce domaine et révélé une réduction importante du risque de cancer du poumon chez les personnes dont le bilan en folate était le plus élevé.(72)

Le cancer colorectal est la troisième cause de cancer en importance chez les hommes et les femmes. Il est responsable de 14 % et 12 % de tous les cas incidents, respectivement, et d'une proportion similaire de décès par cancer. Les auteurs d'une étude ont postulé qu'une plus grande consommation de folate accroissait le risque de cancer du côlon chez les adultes en agissant comme promoteur du cancer.(36,73) Des chercheurs ont remarqué la possibilité d'un « double effet modulateur » dans certains modèles, selon lequel la carence en folate aurait un effet inhibiteur, tandis que les

suppléments favoriseraient la croissance du cancer dans des néoplasmes colorectaux déjà établis.(74) Cependant, dans des modèles murins, les cellules colorectales carencées en folate étaient protégées des modifications néoplasiques par l'ajout de modestes concentrations de folate.(74) Les données épidémiologiques démontrant un lien entre le cancer colorectal et le folate ont fait l'objet d'abondantes analyses, ce qui a permis de conclure qu'un bilan élevé en folate réduit le risque de cancer colorectal.(73,75) La relation linéaire inverse entre le bilan en folate et le risque de cancer colorectal est clairement démontrée. La plus grande différence observée s'établissait entre les quintiles supérieur et inférieur. Les personnes qui faisaient partie du quintile le plus élevé étaient les plus susceptibles de prendre des suppléments de multivitamines qui contenaient du folate sous une forme particulièrement biodisponible (l'acide ptéroylmonoglutamique), ainsi que d'autres micronutriments potentiellement importants.(73)

AUTRES PRÉOCCUPATIONS

D'autres préoccupations ont été soulevées, mais ne sont pas soutenues par des données probantes, y compris le risque accru de bronchiolite chez les nourrissons des mères qui prennent des suppléments,(76) de malformations anorectales,(77) de prééclampsie,(78) de leucémie aiguë lymphoblastique (79) et de tumeurs cérébrales.(80) La possibilité que l'acide folique non métabolisé provoque des maladies chez les patients qui prennent des suppléments a déjà été évoquée, mais cette hypothèse n'a pas résisté à un examen attentif.(81)

SOMMAIRE

Les effets de l'enrichissement et des suppléments en acide folique sur la réduction des ATN sont bien établis et ont suscité l'enrichissement obligatoire des aliments dans plus de 50 pays, y compris le Canada.

Malgré l'enrichissement de la farine au taux actuel, il est difficile d'atteindre l'apport quotidien recommandé de 400 µg pour diverses raisons, y compris la disponibilité relativement faible du folate dans des aliments non enrichis et sa dégradation rapide pendant la cuisson. En raison de la consommation généralement plus faible de farine et de la tendance à un gradient socioéconomique de consommation de folate toutes sources confondues, de nombreuses grossesses ne sont pas protégées contre les ATN.

À l'heure actuelle, au moins 25 % des femmes en âge de procréer ne consomment pas assez de folate pour assurer la protection optimale de leur progéniture contre les ATN. Les inégalités demeurent, puisque les femmes défavorisées sont moins protégées par le folate. Par conséquent, ces femmes portent le fardeau le plus imposant de cette grave anomalie congénitale.

Les inquiétudes selon lesquelles les suppléments de folate accroissent le risque de cancer ou camouflent le risque de carence en vitamine B₁₂ ne semblent pas fondées.

RECOMMANDATIONS

Il est essentiel que les femmes en âge de procréer assurent une protection maximale de leur progéniture contre les risques d'anomalies du tube neural en consommant un apport de folate adéquat. Le folate provient de trois sources : les aliments non enrichis, les aliments enrichis et les suppléments par voie orale. Les décideurs et les professionnels de la santé devraient promouvoir la consommation de folate toutes sources confondues.

Les aliments non enrichis : Les professionnels de la santé devraient insister auprès des femmes en âge de procréer sur l'importance de consommer des aliments riches en folate, comme les légumes-feuilles, particulièrement s'ils savent qu'elles envisagent une grossesse. Cette stratégie respecte le Guide alimentaire canadien

pour manger sainement de Santé Canada et les recommandations de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).

Les aliments enrichis : Au Canada, la farine et les produits céréaliers sont enrichis à un taux de 150 µg/100 g. Ce taux reposait sur la consommation de ces produits pendant les années 1990. Étant donné la diminution de la consommation de farine, les fortes indications d'un apport d'acide folique toujours insuffisant chez les mères et les données croissantes sur l'effet anti-cancer (plutôt que cancérigène) que procure une plus forte consommation de folate, la Société canadienne de pédiatrie recommande fortement d'accroître le taux d'enrichissement en acide folique.

Les suppléments oraux : Selon les lignes directrices de Santé Canada, les femmes en âge de procréer doivent prendre quotidiennement un comprimé multivitaminique contenant 0,4 mg de folate et de la

vitamine B₁₂. La SOGC préconise un apport beaucoup plus élevé pour les femmes à risque en raison de leur état de santé ou d'une histoire familiale d'anomalies du tube neural. La Société canadienne de pédiatrie appuie cette recommandation et prône également la prise de suppléments de folate par toutes les femmes en âge de procréer. De plus, elle recommande fortement la distribution gratuite de suppléments de folate aux femmes en âge de procréer, particulièrement celles qui sont défavorisées, car ce sont celles chez qui le risque de ne pas recevoir une prophylaxie suffisante est le plus élevé.

REMERCIEMENTS : Le comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le comité d'étude du fœtus et du nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie ont révisé le présent document de principes.

RÉFÉRENCES

- McKillop DJ, Pentieva K, Daly D et coll. The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br J Nutr* 2002;88(6):681-8.
- Eitenmiller RR, Landen WO. Folate. In: Eitenmiller RR, Landen WO, éd. *Vitamin Analysis for the Health and Food Sciences*. Boca Raton: CRC Press, 1999.
- Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16(1):6-15.
- Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39(Suppl 1):i110-21.
- Blom HJ. Folic acid, methylation and neural tube closure in humans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(4):295-302.
- Santé Canada. *Les anomalies congénitales au Canada : Rapport sur la santé périnatale, 2002*. Ottawa: Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada, 2002.
- McNulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: Considerations and challenges in achieving optimal status. *Br J Nutr* 2008;99 Suppl 3:S48-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: Additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(31):980-4.
- Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol* 2009;16(1):49-57.
- Bassuk AG, Kibar Z. Genetic basis of neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16(3):101-10.
- Beaudin AE, Stover PJ. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: Balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81(3):183-203.
- Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):285S-288S.
- Koren G, Goh I. Increasing folate supplementation for selected groups of Canadian women. *J Obstet Gynaecol Canada* 2007;29(12):992-6.
- Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: A minireview. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(4):274-84.
- Liu S, Langerich L, Steel O et coll. Évaluation de la fortification en acide folique des produits alimentaires pour la prévention primaire des anomalies du tube neural. *Sommaire 1997-2003*. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada, 2004.
- Liu S, West R, Randell E et coll. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4(1):1-10,20.
- Wilson RD, Davies G, Désilets V et coll. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(11):959-73.
- Wilson RD; Genetics Committee, Audibert F et coll. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(6):534-52.
- Heseker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr* 2009;102(2):173-80.
- Osterhues A, Holzgreve W, Michels KB. Shall we put the world on folate? *Lancet* 2009;374(9694):959-61.
- Bjorklund NK, Gordon R. A hypothesis linking low folate intake to neural tube defects due to failure of post-translation methylations of the cytoskeleton. *Int J Dev Biol* 2006;50(2-3):135-41.
- Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006;46(2):55-67.
- Van der Linden IJ, Afman LA, Heil SG, Blom HJ. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk. *Proc Nutr Soc* 2006;65(2):204-15.
- Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(11):737-42.
- Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12(8):799-810.
- Temel S, van Voorst SF, Jack BW, Denktas S, Steegers EA. Evidence-based preconceptional lifestyle interventions. *Epidemiol Rev* 2014;36:19-30.
- Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA et coll. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge; a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115(23):2995-3014.
- Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: A review of the evidence. *Oral Dis* 2010;16(1):11-9.
- Golalipour MJ, Vakili MA, Kaviani N. Reduction in non syndromic oral clefts following mandatory flour fortification with folic acid in Northern Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:9.
- McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc* 2015;74(1):46-55.
- Dary O. Establishing safe and potentially efficacious fortification contents for folic acid and vitamin B12. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S214-24.
- Lawrence MA, Chai W, Kara R, Rosenberg IH, Scott J, Tedstone A. Examination of selected national policies towards mandatory folic acid fortification. *Nutr Rev* 2009;67(Suppl 1):S73-8.
- Oakley GP Jr, Weber MB, Bell KN, Colditz P. Scientific evidence supporting folic acid fortification of flour in Australia and New Zealand. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(11):838-41.
- Cordero JF, Do A, Berry RJ. Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S188-95.
- Ray JG. Efficacy of Canadian folic acid food fortification. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S225-30.
- Kim YI. Folic acid fortification and supplementation—Good for some but not so good for others. *Nutr Rev* 2007;65(11):504-11.
- Lindsey LL, Hamner HC, Prue CE et coll. Understanding optimal nutrition among women of childbearing age in the United States and Puerto Rico: Employing formative research to lay the foundation for national birth defects prevention campaigns. *J Health Commun* 2007;12(8):733-57.
- Bentley TG, Willett WC, Weinstein MC, Kuntz KM. Population-level changes in folate intake by age, gender, and race/ethnicity after folic acid fortification. *Am J Public Health* 2006;96(11):2040-7.
- Tam C, McKenna K, Goh YI et coll. Periconceptional folic acid supplementation: A new indication for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2009;31(3):319-26.

40. Crider KS, Devine O, Hao L et coll. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ* 2014; 349:g4554.
41. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI et coll. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357(2):135-42.
42. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):993-1016.
43. Ray JG, Wyatt PR, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):261-5.
44. Wald N, Sneddon J, Densem J, Frost C, Stone R. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-7.
45. Colapinto CK, O'Connor DL, Tremblay MS. Folate status of the population in the Canadian Health Measures Survey. *CMAJ* 2011;183(2): E100-6.
46. Colapinto CK, Tremblay MS, Aufreiter S, Bushnik T, Pfeiffer CM, O'Connor DL. The direction of the difference between Canadian and American erythrocyte folate concentrations is dependent on the assay method employed: A comparison of the Canadian Health Measures Survey and National Health and Nutrition Examination Survey. *Br J Nutr* 2014;112(11):1873-81.
47. Colapinto CK, O'Connor DL, Dubois L, Tremblay MS. Folic acid supplement use is the most significant predictor of folate concentrations in Canadian women of childbearing age. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(2):284-92.
48. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE; National Birth Defects Prevention Study. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(1):42-6.
49. Agopian AJ, Lupo PJ, Tinker SC, Canfield MA, Mitchell LE; National Birth Defects Prevention Study. Working towards a risk prediction model for neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(3):141-6.
50. Correa A, Gilboa SM, Besser LM et coll. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(3):237.e.1-9.
51. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1295S-303S.
52. Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 2007;7:41.
53. Statistique Canada. Statistiques sur les aliments au Canada, n° 23F0001X au catalogue, version 1.12, 2008.
54. Hamner HC, Tinker SC. Fortification of corn masa flour with folic acid in the United States: An overview of the evidence. *Ann NY Acad Sci* 2014;13(12):8-14.
55. Botto LD, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):862-77.
56. Suitor CW, Gardner JD. Supplement use among a culturally diverse group of low-income pregnant women. *J Am Diet Assoc* 1990;90(2):268-71.
57. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 3):4-13.
58. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998;88(11):1674-80.
59. Richard-Tremblay AA, Sheehy O, Audibert F, Ferreira E, Bérard A. Concordance between periconceptional folic acid supplementation and Canadian Clinical guidelines. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19(2): e150-9.
60. Shere M, Bapat P, Nickel C, Kapur B, Koren G. The effectiveness of folate-fortified oral contraceptives in maintaining optimal folate levels to protect against neural tube defects: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(6):527-33.
61. Carmel R. Efficacy and safety of fortification and supplementation with vitamin B12: Biochemical and physiological effects. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S177-87.
62. Cornel MC, de Smit DJ, de Jong-van den Berg, LT. Folic acid – the scientific debate as a base for public health policy. *Reprod Toxicol* 2005;20(3):411-5.
63. Johnson MA. If high folic acid aggravates vitamin B12 deficiency what should be done about it? *Nutr Rev* 2007;65(10):451-8.
64. Koren G, Goh YI, Klieger C. Folic acid: The right dose. *Can Fam Physician* 2008;54(11):1545-7.
65. Mills JL, Von Kohorn I, Conley MR et coll. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: The effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1474-7.
66. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):193-200.
67. Qi YP, Do AN, Hamner HC, Pfeiffer CM, Berry RJ. The prevalence of low serum vitamin B-12 status in the absence of anemia or macrocytosis did not increase among older U.S. adults after mandatory folic acid fortification. *J Nutr* 2014;144(2):170-6.
68. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):64-76.
69. Prinz-Langenohl R, Fohr I, Pietrzik K. Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. *Eur J Nutr* 2001;40(3):98-105.
70. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H et coll. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: A case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 2010;19(6):1632-42.
71. Oaks BM, Dodd KW, Meinhold CL, Jiao L, Church TR, Stolzenberg-Solomon RZ. Folate intake, post-folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91(2):449-55.
72. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer – the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nature Reviews: Cancer* 2004;4(3):206-15.
73. Kim DH, Smith-Warner SA, Spiegelman D et coll. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(11):1919-30.
74. Sanderson P, Stone E, Kim YI et coll. Folate and colo-rectal cancer risk. *Br J Nutr* 2007;98(6):1299-1304.
75. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M et coll. Folate intake and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011;35(1):2-10.
76. Veeranki SP, Gebretsadik T, Dorris SL et coll. Association of folic acid supplementation during pregnancy and infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol* 2014;179(8):938-46.
77. Wijers CH, de Blaauw I, Zwink N et coll. No major role for periconceptional folic acid use and its interaction with the MTHFR C677T polymorphism in the etiology of congenital anorectal malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(6):483-92.
78. Thériault S, Giguère Y, Massé J et coll. Absence of association between serum folate and preeclampsia in women exposed to food fortification. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 1):345-51.
79. Lupo PJ, Dietz DD, Kamdar KY, Scheurer ME. Gene-environment interactions and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: Exploring the role of maternal folate genes and folic acid fortification. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(2):160-8.
80. Greenop KR, Miller M, de Klerk NH et coll. Maternal dietary intake of folate and vitamins B6 and B12 during pregnancy and risk of childhood brain tumors. *Nutr Cancer* 2014;66(5):800-9.
81. Obeid R, Herrmann W. The emerging role of unmetabolized folic acid in human diseases: Myth or reality? *Curr Drug Metab* 2012;13(8):1184-95.

COMITÉ DE PHARMACOLOGIE ET DES SUBSTANCES DANGEREUSES DE LA SCP

Membres : Michael J Rieder MD (président), François Boucher MD (représentant du conseil), Christoph Fusch MD, Geert't Jong MD, Philippe Ovetchkine MD, Shahrad Rassekh MD

Représentante : Doreen Matsui MD, Société canadienne de pharmacologie et de thérapeutique

Auteurs principaux : Noam Ami, Mark Bernstein MD, François Boucher MD, Michael Rieder MD, Louise Parker Ph. D.

Les recommandations contenues dans le présent document ne sont pas indicatrices d'un seul mode de traitement ou d'intervention. Des variations peuvent convenir, compte tenu de la situation. Tous les documents de principes et les points de pratique de la Société canadienne de pédiatrie sont régulièrement révisés. Les documents de principes et les points de pratique retirés sont supprimés du site Web. Consultez la zone *Documents de principes et points de pratique* du site Web de la SCP (www.cps.ca) pour en obtenir la version complète à jour.