

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a pour politique de passer le contenu en revue cinq ans après sa publication. Le document peut alors être archivé ou révisé pour refléter les nouvelles données probantes.

N° 427, juin 2022 (remplace N° 324, juin 2015)

Directive clinique n°427 : Suppléments d'acide folique et multivitamines en prévention des anomalies congénitales sensibles à l'acide folique

(In English: Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid–Sensitive Congenital Anomalies)

Le présent document est une traduction de la version en anglais. En cas de divergence entre les deux versions, la version en anglais prévaut.

Les auteurs ont préparé la présente directive clinique avec le soutien des membres du comité de génétique de la SOGC, puis le comité de surveillance et de gestion des directives cliniques et le conseil d'administration de la SOGC l'ont approuvée.

La présente directive clinique remplace la directive clinique n° 324 initialement publiée en juin 2015.

Auteurs

R. Douglas Wilson, MD, M.Sc., Calgary, Alb.
Deborah L. O'Connor, Ph. D., Toronto, Ont.

Remerciements : Les auteurs souhaitent remercier le groupe consultatif d'expertes pour la révision de la documentation sur l'acide folique (Yvonne Lamers, Ph. D., Vancouver; Rima Rosen, Ph. D., Montréal; Amanda MacFarlane, Ph. D., Ottawa; et Shanna Fenton, M.D., Saskatoon) pour les commentaires et conseils donnés lors de la préparation de cette directive clinique nationale.

Notation des semaines d'aménorrhée : La présente directive clinique suit la notation de l'âge gestationnel utilisée par l'Organisation mondiale de la Santé : le premier jour de la dernière menstruation est le jour 0 (de la semaine 0); ainsi, les jours 0 à 6 constituent la semaine 0 complétée, les jours 7 à 13 constituent la semaine 1 complétée, etc.

Comité de génétique (2021) : Francois Audibert (président), Jo-Ann Brock, Shannon Dwinnell, Krista Fairles, Catriona Hippman, Sylvie Langlois, Nanette Okun (ancienne présidente), Christy Pylypjuk, Alannah Smith, Sakina Walji, R. Douglas Wilson, Karen Wou, Rhonda Zwingerman

J Obstet Gynaecol Can 2022;44(6):720-732

<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.003>

© 2022 The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Le présent document correspond au consensus clinique et scientifique en vigueur au moment de sa publication et est sujet à changement. Les renseignements qu'il contient ne doivent pas être considérés comme les seuls traitements ou les seules interventions applicables. Les établissements locaux peuvent modifier les recommandations. La SOGC conseille toutefois aux établissements de bien documenter de telles modifications.

Consentement éclairé : Chaque personne a le droit et la responsabilité de prendre des décisions éclairées relativement aux soins qu'elle reçoit en partenariat avec ses fournisseurs de soins de santé. Pour aider les patientes à faire un choix éclairé, il faut leur fournir un soutien et des renseignements fondés sur des données probantes, adaptés à leur culture et personnalisés. Il faut tenir compte des valeurs, croyances et besoins de chaque patiente en fonction de ses circonstances personnelles et respecter la décision finale de la patiente quant aux options de soins et de traitements.

Langue et inclusion : Bien que la SOGC utilise généralement un langage genré, en ce qui concerne sa mission de promouvoir la santé des femmes, il existe des contextes où il est important d'utiliser un langage non genré pour être pleinement inclusif. La présente directive traite des besoins de personnes souvent marginalisées ou « invisibles ». Par conséquent, la SOGC a choisi d'utiliser, dans la mesure du possible, un langage neutre dans cette directive, sauf pour les passages cités. La SOGC reconnaît et respecte les droits de chaque personne à qui le présent contenu pourrait s'appliquer, notamment les personnes transgenres, non binaires ou intersexes. La SOGC encourage les fournisseurs de soins de santé à s'engager dans une conversation respectueuse avec chaque patiente et patient relativement à son identité de genre et au pronom de genre de son choix, ainsi qu'à appliquer les présentes recommandations comme il convient pour répondre aux besoins de chaque personne.

Divulgations : Les auteurs ont fourni un document déclaratoire et aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré. Les auteurs déclarent répondre aux critères du JOGC pour être désignés comme tels.

Mots-clés : acide folique; multivitamines; prévention primaire; anomalie du tube neural; anomalies sensibles à l'acide folique; grossesse

Auteur correspondant : R. Douglas Wilson,
doug.wilson@albertahealthservices.ca

détermine qu'une dose précise moins élevée offre une prévention efficace.

3. L'évaluation du taux sérique et érythrocytaire d'acide folique chez la femme avant la conception ou pendant la grossesse (en cas d'option personnalisée) donne de l'information claire et factuelle à prendre en compte lorsqu'il s'agit de recommander la dose d'acide folique nécessaire pour prévenir la première occurrence ou la récurrence des anomalies sensibles à l'acide folique.

CHANGEMENTS RECOMMANDÉS AUX PRATIQUES

1. La présente directive clinique offre aux fournisseurs de soins les plus récentes connaissances sur l'acide folique et les autres cofacteurs alimentaires en ce qui concerne la prévention des anomalies congénitales sensibles à l'acide folique afin qu'ils puissent les utiliser en consultation préconceptionnelle et dans l'élaboration de stratégies de prévention.
2. **Soins habituels :** La supplémentation quotidienne en acide folique est recommandée chez les femmes à risque faible ou modéré d'anomalie du tube neural sensible à l'acide folique (c.-à-d. les femmes sans antécédent de grossesse avec anomalie du tube neural) à raison de 0,4 mg (femmes à faible risque) ou 1,0 mg (femmes à risque modéré).
3. **Soins pour les femmes à risque élevé :** Deux options peuvent être envisagées dans une stratégie préconceptionnelle pour prévenir la récurrence d'une anomalie du tube neural. La première est une *option de soins habituels* qui consiste en une supplémentation quotidienne de 4 à 5 mg d'acide folique. La seconde est une *option personnalisée* au moyen d'une évaluation préconceptionnelle du taux sérique maternel d'acide folique afin de déterminer la dose nécessaire pour la supplémentation en acide folique.
4. La supplémentation orale en acide folique est recommandée dès 12 semaines d'aménorrhée chez toutes les femmes enceintes, peu importe le risque d'anomalies sensibles à l'acide folique, pendant le reste de la grossesse et l'allaitement à raison de 0,4 mg par jour sous forme de multivitamines en comprimés.

MESSAGES CLÉS

1. L'accompagnement préconceptionnel est indiqué chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et :
 - Qui ont un antécédent de grossesse avec anomalie congénitale sensible à l'acide folique;
 - Qui ont un parent au premier degré ayant une anomalie du tube neural ou une anomalie congénitale sensible à l'acide folique;
 - Qui ont des antécédents médicaux ou chirurgicaux complexes, y compris l'obésité, qui peuvent perturber le taux physiologique d'acide folique.
2. Les femmes qui peuvent devenir enceintes et qui ont déjà porté un fœtus ou eu un enfant atteint d'une anomalie du tube neural ou d'une anomalie congénitale sensible à l'acide folique doivent prendre une supplémentation à forte dose d'acide folique (4 à 5 mg par jour). Toutefois, dans l'*option personnalisée*, il est possible que l'évaluation préconceptionnelle du taux sérique maternel d'acide folique

RÉSUMÉ

Objectif : Offrir des recommandations à jour sur l'utilisation de multivitamines et de suppléments d'acide folique avant la conception pour la prévention primaire et secondaire (récidive) des anomalies du tube neural et des autres anomalies congénitales sensibles à l'acide folique.

Population cible : Les femmes de 12 à 45 ans qui pourraient devenir enceintes doivent être informées des risques importants d'anomalies congénitales en l'absence d'une supplémentation adéquate en acide folique avant la conception et pendant le premier trimestre.

Options : La supplémentation optimale en acide folique est complexe et repose sur divers facteurs tels que la dose, le type de suppléments, la biodisponibilité du folate dans l'alimentation, le moment du début de la supplémentation ainsi que sur les facteurs métaboliques et génétiques. Pour toutes les femmes qui peuvent devenir enceintes, une faible dose quotidienne d'acide folique est recommandée avant la conception et pendant la grossesse et l'allaitement. La supplémentation à forte dose d'acide folique est recommandée uniquement chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et qui ont un antécédent de grossesse avec anomalie du tube neural ou toute autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique. Il est possible d'envisager et d'adopter une approche personnalisée chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et qui présentent des risques complexes (facteurs de risque génétiques, médicaux ou chirurgicaux) en se fondant sur les nouvelles connaissances en matière de métabolisme et synergie des cofacteurs et sur l'analyse du taux sérique et érythrocytaire d'acide folique. Ce genre d'approche exige une modification des protocoles provinciaux actuels de santé publique concernant le dépistage et l'analyse du taux sérique maternel d'acide folique.

Résultats : Les nouvelles stratégies de supplémentation en acide folique par voie orale, y compris dans les outils de triage, doivent être prises en compte pour diminuer de façon optimale le risque d'anomalies du tube neural et d'anomalies congénitales sensibles à l'acide folique.

Bénéfices, risques et coûts : On observe une diminution du taux d'anomalies du tube neural, des autres anomalies congénitales sensibles à l'acide folique et des complications obstétricales chez les femmes qui prennent des suppléments oraux d'acide folique ou qui complètent leur apport alimentaire en folate au moyen de multivitamines ou de suppléments de micronutriments. Les coûts relatifs sont liés à la prise quotidienne de suppléments vitaminiques et à l'adoption d'un régime alimentaire sain et riche en folate.

Données probantes : Une recherche a été effectuée dans les bases de données PubMed et Cochrane Library pour trouver des articles publiés entre 1990 et 2021, en utilisant les termes MeSH et mots-clés (et leurs variantes) suivants : *folate food fortification; primary*

neural tube defect prevention; prevention of recurrence of neural tube defects; folate-sensitive birth defects; folate supplementation benefit; folate supplementation risk; folate pregnant woman physiology; pregnant woman RBC folate level; pregnant woman serum folate levels; folate and epilepsy; folate and obesity. Cette directive clinique repose sur des lignes directrices et opinions de spécialistes, des revues systématiques, des essais cliniques randomisés et des études observationnelles de cas-témoin et de séries de cas qui ont été publiés en anglais entre 1990 et 2021.

Méthodes de validation : Les auteurs ont évalué la qualité des données probantes et la force des recommandations en utilisant le cadre méthodologique GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Voir l'annexe A en ligne (tableau A1 pour les définitions et tableau A2 pour l'interprétation des recommandations fortes et faibles).

Professionnels concernés : Fournisseurs de soins de maternité (médecins, sages-femmes et infirmières) et autres fournisseurs d'accompagnement en santé et bien-être lié à la grossesse.

DÉCLARATIONS SOMMAIRES :

1. La prévention des anomalies sensibles à l'acide folique doit reposer sur des données probantes, et les bénéfices de la prévention des anomalies doivent compenser tout risque associé à la supplémentation en acide folique (*élevée*).
2. La carence en acide folique serait en cause dans 2 à 3 % des anomalies prénatales ou néonatales majeures et dans 4 à 5 % de toutes les anomalies structurelles ou développementales détectées après la naissance. Les anomalies congénitales sensibles à l'acide folique englobent les anomalies du tube neural, certaines anomalies cardiaques et urinaires congénitales, les fentes oro-faciales et les anomalies réductionnelles des membres (*élevée*).

RECOMMANDATIONS :

1. Il est recommandé aux fournisseurs de soins de santé de conseiller à toute femme entre 12 et 45 ans pouvant devenir enceinte de maintenir un régime alimentaire sain et riche en folate et d'avoir un bref suivi périodique de leur alimentation (*forte, moyenne*).
2. Lors d'une consultation de routine (p. ex., renouvellement de la contraception, test Pap ou examen gynécologique), le fournisseur de soins peut encourager la consommation régulière d'aliments riches en choline (viande, jaunes d'œufs), que la patiente prévoit ou non devenir enceinte (*forte, moyenne*).
3. Les fournisseurs de soins doivent informer les femmes de 12 à 45 ans qui envisagent ou prévoient une grossesse des bénéfices de la prise quotidienne de multivitamines contenant de 0,4 à 1,0 mg d'acide folique pour optimiser le taux sérique et érythrocytaire d'acide folique (*forte, élevée*).
4. L'acide folique devrait être pris en supplément multivitaminique oral quotidien contenant une dose de 2,6 µg de vitamine B₁₂ (*forte, élevée*).
5. L'évaluation personnalisée et ciblée peut s'avérer nécessaire chez toute femme de 12 à 45 ans pouvant devenir enceinte et atteinte d'*obésité préconceptionnelle* (indice de masse corporelle > 30,0 kg/m²) pour déterminer la supplémentation en acide folique nécessaire en prévention des anomalies fœtales, notamment par l'évaluation du taux sérique d'acide folique à jeun avant la conception. Si une femme atteinte d'obésité a déjà porté un fœtus ou eu un enfant atteint d'une anomalie fœtale sensible à l'acide folique

autre qu'une anomalie du tube neural, il y a lieu qu'elle prenne un supplément d'acide folique contenant la dose recommandée pour une femme à *risque élevé* (4-5 mg) (*conditionnelle, faible*).

6. La **supplémentation à forte dose d'acide folique** (4-5 mg/j par voie orale) doit être *réservée* aux femmes à risque élevé, c'est-à-dire celles qui peuvent devenir enceintes et qui ont un antécédent de grossesse avec anomalie du tube neural, celles atteintes d'une anomalie du tube neural et celles qui ont un parent au premier degré atteint d'une anomalie du tube neural (*forte, moyenne*).
7. La **supplémentation à forte dose** doit se faire en *deux phases distinctes* : de la préconception à 12 semaines d'aménorrhée (voir ci-dessous), puis de 12 semaines d'aménorrhée à la fin de l'allaitement, qui marque le retour à une supplémentation en acide folique selon un schéma posologique à faible dose (*forte, élevée*). Deux options se présentent pour la supplémentation pendant la première phase :
 1. **Option standard** : dose totale quotidienne préconception de 4 mg d'acide folique (un supplément multivitaminique oral contenant 1,0 mg d'acide folique et 2,6 µg de vitamine B₁₂, un supplément quotidien de 16-20 mg de fer et trois comprimés de 1,0 mg d'acide folique) (*forte, élevée*).
 2. **Option personnalisée** : supplément multivitaminique oral quotidien contenant de 0,4 à 1,0 mg d'acide folique et de la vitamine B₁₂ pendant les 4 à 6 premières semaines d'une période préconceptionnelle de 3 mois, suivi d'analyses sanguines pour déterminer le taux sérique d'acide folique à jeun. Une supplémentation quotidienne en acide folique (de la période préconceptionnelle à 12 semaines d'aménorrhée) de 0,4 à 1,0 mg serait retenue pour des résultats dans la fourchette optimale, et une dose quotidienne de plus de 1,0 mg serait recommandée pour des résultats sous-optimaux (*forte, moyenne-élevée*).
8. **Supplémentation à dose modérée d'acide folique** : Chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et qui présentent un *risque accru* de porter un fœtus atteint d'une anomalie du tube neural ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique *ou qui présentent un problème médical ou chirurgical* associé à un risque de carence en acide folique, la supplémentation doit se faire en *deux phases distinctes* (*forte, élevée*).
 - De la période préconceptionnelle à 12 semaines d'aménorrhée, la supplémentation quotidienne est de 1,0 mg d'acide folique (un supplément multivitaminique oral quotidien contenant 1,0 mg d'acide folique et 2,6 µg de vitamine B₁₂ et un supplément quotidien de 16-20 mg de fer).
 - Après 12 semaines d'aménorrhée, la supplémentation en acide folique retourne au schéma posologique à faible dose.
9. **Supplémentation à faible dose d'acide folique** : Il est recommandé aux femmes qui peuvent devenir enceintes et qui présentent un *risque faible* de porter un fœtus atteint d'une anomalie du tube neural ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique de consommer, avant la conception et pendant le premier trimestre de grossesse, des aliments riches en folate en plus de prendre un supplément multivitaminique oral quotidien contenant 0,4 mg (400 µg) d'acide folique et 2,6 µg de vitamine B₁₂, ainsi qu'un supplément quotidien de 16 à 20 mg de fer pendant 2 à 3 mois avant la conception, pendant toute la grossesse et pendant 4 à 6 semaines post-partum ou jusqu'à la fin de l'allaitement (*forte, élevée*).

INTRODUCTION

L'acide folique (vitamine B₉) est un nutriment essentiel important pour la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN et constitue également un substrat qui intervient dans la synthèse des acides aminés et le métabolisme des vitamines. La demande physiologique en acide folique augmente pendant la grossesse, en raison de son rôle important dans la croissance et le développement du fœtus. Une carence en acide folique pendant la grossesse peut avoir des conséquences sur la santé maternelle (anémie, neuropathie périphérique) et sur le développement fœtal (anomalies congénitales). Des données probantes de longue date soutiennent qu'une supplémentation alimentaire en acide folique, idéalement avant la conception ou autour de la conception, constitue un moyen efficace de prévenir les anomalies du tube neural (ATN) chez l'enfant^{1,2}.

À ce jour, les plus fréquentes causes d'ATN rapportées sont multifactorielles et impliquent des facteurs génétiques, environnementaux et auto-immuns, mais certains troubles monogéniques, facteurs chromosomiques et médicaments tératogènes ont également des effets ciblés. La prévalence des ATN varie en fonction de l'emplacement géographique et de la réglementation sur l'enrichissement des aliments en acide folique. Dans les pays où l'enrichissement des aliments a cours, le taux d'ATN est estimé à 6 cas par 10 000 naissances, contre environ 18,6 cas par 10 000 naissances vivantes dans les pays où les aliments ne sont pas enrichis. Au Canada, la prévalence déclarée des ATN est de 5,66 par 10 000 naissances totales (1,58 pour l'anencéphalie, 3,53 pour le spina-bifida et 0,62 pour l'encéphalocèle). Aux États-Unis, l'enrichissement des aliments en acide folique a permis de réduire le taux d'ATN de 28 à 35 %, lequel est passé à 1 cas par 2 000 naissances vivantes après l'entrée en vigueur de la politique^{3,4,5}.

On estime que parmi les 4 à 5 % des bébés nés avec une anomalie congénitale grave (malformation, déformation ou perturbation), plus de la moitié des anomalies (2 à 3 %) auraient pu être détectées par échographie avant la naissance. On compte 2 % supplémentaires de bébés atteints d'anomalies développementales ou fonctionnelles ou d'anomalies congénitales mineures qui sont diagnostiquées à la naissance ou dans la première année de vie^{3,4,5}.

DÉCLARATIONS SOMMAIRES 1 ET 2 & RECOMMANDATIONS 1 ET 2

Supplémentation en micronutriments pendant la grossesse

L'état nutritionnel pendant la grossesse peut jouer un rôle important sur la santé maternelle et néonatale. Les micronutriments englobent l'acide folique et les vitamines A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, C et D. Les doses standards quotidiennes recommandées pendant la grossesse sont de 0,4 mg d'acide folique et de 2,6 µg de vitamine B₁₂⁶ ainsi qu'un supplément multivitaminique oral contenant de 16 à 20 mg de fer⁷. Cette directive clinique porte sur l'acide folique, mais inclut également des références à la supplémentation en vitamine B₁₂ et en fer, comme recommandé.

Bénéfices de la supplémentation en acide folique pour prévenir les anomalies congénitales

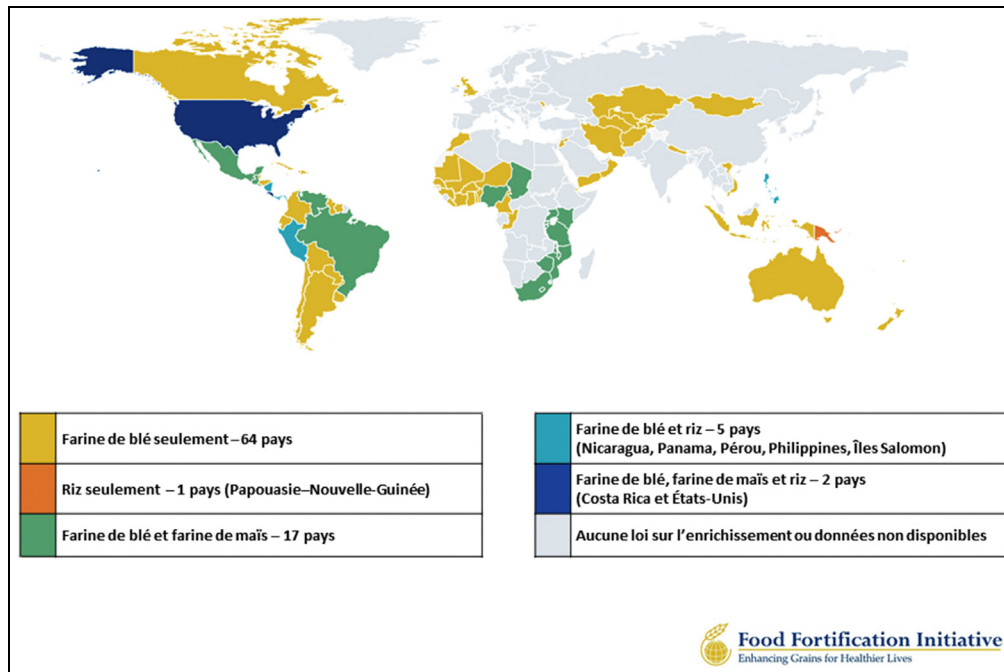
Deux essais cliniques randomisés (ECR) importants, publiés entre 1991 et 1993, ont fourni des données probantes sur les bénéfices de la supplémentation en acide folique pour la prévention primaire et secondaire des ATN et pour la prévention d'autres anomalies congénitales majeures. Ces essais ont été menés auprès de populations sans accès à des aliments enrichis en acide folique comme c'est le cas en Amérique du Nord, et la posologie a été déterminée selon des données initiales expérimentales tirées d'opinion de spécialistes et d'études cas-témoins^{2,8,9}.

Depuis l'arrivée des recommandations de supplémentation en acide folique et le début de l'enrichissement de la farine de blé en acide folique en 1998, les risques et les bénéfices pour la santé maternelle et fœtale ont changé. La [figure](#) illustre la progression de l'enrichissement des aliments à l'échelle mondiale de même que l'effet de cette progression sur la population tel qu'indiqué dans les publications révisées par les pairs.

Le taux sérique d'acide folique de 28 à 30 nmol/L (taux érythrocytaire d'acide folique > 907 nmol/L) a été amplement étudié chez les populations enceintes, et les données indiquent clairement que ce taux érythrocytaire maternel prévient les ATN sensibles à l'acide folique chez le fœtus¹⁰.

Une revue exhaustive publiée en 2021 intitulée « Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects »¹¹, fournit des données probantes cliniques sur lesquelles s'appuient les recommandations de cette directive clinique. Il y a plusieurs considérations cliniques à prendre en compte, dont le niveau de risque de la femme enceinte, pour s'assurer d'obtenir un taux sérique d'acide folique optimal.

Figure. Pays où des politiques d'enrichissement des grains en acide folique sont en vigueur.



Adapté avec autorisation de Food Fortification Initiative (<https://www.ffinetwork.org/globalprogress>). La réglementation prescrit l'enrichissement des grains au minimum en fer ou en acide folique. État de la réglementation selon la Food Fortification Initiative (www.FFInetwork.org), octobre 2021.

Facteurs influençant le taux d'acide folique chez la femme enceinte

Les femmes pouvant devenir enceintes peuvent être exposées à divers facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires pouvant perturber le taux sérique d'acide folique, ce qui peut augmenter le risque d'ATN et d'autres

anomalies congénitales sensibles à l'acide folique et nécessiter une supplémentation préventive accrue. L'encadré 1¹⁰⁻¹⁸ résume les facteurs de risque associés aux ATN ou à un faible taux d'acide folique pendant la grossesse; le tableau 1 illustre les effets de certains médicaments sur le métabolisme de l'acide folique.

Encadré 1. Facteurs de risque d'anomalies du tube neural ou de faible taux d'acide folique pendant la grossesse^{12-14,50-54}

Risque selon les antécédents personnels et familiaux	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies du tube neural <ul style="list-style-type: none"> ○ Antécédents familiaux maternels ou paternels ○ Antécédent d'atteinte fœtale chez l'un ou l'autre des parents ○ Atteinte d'un enfant, d'un frère, d'une sœur ou d'un parent au deuxième degré
Facteurs médicaux ou chirurgicaux maternels préexistants	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments : anticonvulsivants ou autres antifoliques • Atteintes gastro-intestinales : troubles de malabsorption ou maladie inflammatoire de l'intestin, maladie de Crohn, maladie cœliaque active, dérivation gastrique ou atteinte hépatique avancée • Diabète de type 1 ou 2 préexistant • Obésité maternelle : indice de masse corporelle > 30 kg/m² ou poids prégestationnel ≥ 80 kg • Dialyse rénale
Facteurs socioculturels maternels	<ul style="list-style-type: none"> • Minorité ethnique ou pauvreté • Pour les femmes immigrantes : accès limité aux soins de santé et obstacles liés à la langue ou à la compréhension • Mauvaise observance d'un traitement médicamenteux oral (antécédent de prise de multivitamines pendant la grossesse) • Tabagisme • Trouble de consommation d'alcool • Consommation ou abus de médicaments sans ordonnance • Régime alimentaire pauvre ou restreint (p. ex., sans gluten)

Tableau 1. Interactions médicamenteuses sur la concentration d'acide folique^{12,14,20,21}

Interaction	Mécanisme biologique	Médicament
Réduction biologique de l'activité de l'acide folique	<ul style="list-style-type: none"> • Interférence avec la maturation des érythrocytes • Autre 	<ul style="list-style-type: none"> • Chloramphénicol • Méthotrexate • Metformine
Réduction du taux d'acide folique	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption altérée • Métabolisme accéléré 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfasalazine • Phénobarbital • Phénytoïne
Autres interactions	Mal défini	<ul style="list-style-type: none"> • Primidone • Triamterène • Barbituriques

1. Les facteurs génétiques comprennent^{3,4,5,12,13} :
 - les polymorphismes génétiques nuisant à l'efficacité du métabolisme de l'acide folique;
 - l'épigénétique ou la méthylation de l'ADN;
 - les anomalies chromosomiques.
2. Les facteurs environnementaux^{3,4,5,13,14} comprennent :
 - l'apport alimentaire en acide folique (aliments enrichis et suppléments alimentaires);
 - l'efficacité de l'absorption gastro-intestinale;
 - l'exposition à des médicaments tératogènes (p. ex., anticonvulsivants ou antifoliques);
 - les problèmes liés au métabolisme du glucose (obésité, diabète de type 1 et 2);
 - la consommation de drogues ou d'alcool.
3. Les facteurs immunitaires comprennent les auto-anticorps anti-récepteurs de folate qui altèrent les processus physiologiques faisant intervenir l'acide folique et qui sont associés aux ATN^{15,16,17,18,19} (tableau 2), bien que la nature de leur contribution à l'apparition des ATN soit encore inconnue. Les études menées à ce jour sont arrivées à des conclusions contradictoires quant à l'effet des auto-anticorps anti-récepteurs de folate, mais les données sur la relation dose-effet et sur les variations génotypiques offrent des avenues de recherche prometteuses^{15,16,17,18,19}.

Des études ont aussi observé que certaines drogues et certains médicaments peuvent interagir avec les effets physiologiques de l'acide folique et nuire à l'efficacité des suppléments ou des aliments enrichis^{12,14,20,21}.

Supplémentation chez les femmes à faible risque d'ATN

Les recommandations 5, 8 et 9 présentent les critères cliniques pour l'évaluation et la prise en charge des soins

chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et qui présentent un risque *faible* ou *modéré* d'anomalies sensibles à l'acide folique.

Comme les données disponibles indiquent qu'il est peu probable que la supplémentation en acide folique occulte une carence en vitamine B₁₂, il n'est généralement pas nécessaire de mener des examens ou des analyses avant d'amorcer la supplémentation en acide folique chez les femmes qui peuvent devenir enceintes et présentent un faible risque de carence en acide folique ou en vitamine B₁₂²².

Par conséquent, il y a lieu de recommander aux femmes à faible risque d'ATN (d'après la recommandation 9) de suivre un régime alimentaire riche en folate dès 2 à 3 mois avant la conception, et ce, jusqu'au premier trimestre, et de prendre un supplément multivitaminique oral quotidien contenant 0,4 mg d'acide folique et 2,6 µg de vitamine B₁₂ ainsi qu'un supplément contenant de 16 à 20 mg de fer à partir de 2 à 3 mois avant la conception jusqu'à 4 à 6 semaines post-partum ou jusqu'à la fin de la période d'allaitement.

Les conclusions d'un ECR multicentrique à double insu mené après de 1 060 femmes de 18 à 44 ans prévoyant une grossesse révèlent qu'une supplémentation de 4,0 mg en acide folique n'est pas associée à une réduction de l'occurrence d'anomalies congénitales, mais qu'elle est associée à une diminution du risque d'issues de grossesse défavorables (avortement spontané, hypotrophie fœtale, accouchement prématuré) comparativement à une supplémentation de 0,4 mg²³.

Supplémentation chez les femmes à risque modéré d'ATN

Certaines femmes peuvent être à risque de grossesse compliquée par une ATN ou une autre anomalie sensible à l'acide folique en raison de facteurs génétiques, médicaux ou chirurgicaux pouvant altérer le taux d'acide folique. Dans ce cas, il y a lieu de s'appuyer sur la recommandation 8 en adoptant une supplémentation plus élevée en acide folique (1,0 mg/j au moyen d'un supplément multivitaminique oral contenant 1,0 mg d'acide folique et 2,6 µg de vitamine B₁₂ et un supplément de fer à 16-20 mg/j) de la période pré-conceptionnelle à 12 semaines d'aménorrhée (SA), suivie d'un retour au schéma posologique à faible dose quotidienne (un supplément multivitaminique oral quotidien contenant 0,4 mg d'acide folique et 2,6 µg de vitamine B₁₂ et un supplément de fer à 16-20 mg/j) après 12 SA.

Supplémentation chez les femmes à risque élevé d'ATN

On estime autour de 3 à 4 % le risque de récurrence pour une femme ayant déjà porté un fœtus ou eu un enfant atteint

Tableau 2. Effet clinique des auto-anticorps anti-récepteurs de folate sur la grossesse

Population, pays, année	Étude	Résultats	Référence
Stocks d'échantillons sanguins issus de diverses sources, Irlande, 2009	<ul style="list-style-type: none"> Étude 1 : Analyse d'échantillons conservés au congélateur (103 ATN, 103 sans anomalie fœtale, 58 femmes nulligestes et 36 hommes) Étude 2 : Évaluation du risque de dégradation des échantillons congelés 	<ul style="list-style-type: none"> Étude 1 : <ul style="list-style-type: none"> Anticorps bloquants chez 17 % des cas p/r à 13 % chez les témoins Anticorps de liaison chez 29 % des cas p/r à 32 % chez les témoins Étude 2 : Dégradation peu probable <ul style="list-style-type: none"> Aucun lien entre auto-anticorps et ATN 	Molley et coll., 2009 ¹⁷
Étude cas-témoins imbriquée, Danemark, 2010	<ul style="list-style-type: none"> 100 419 grossesses (1997-2003) 185 nouveau-nés avec fentes oro-faciales 779 nouveau-nés dans le groupe témoin 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative du taux d'auto-anticorps IgG et IgM au niveau des récepteurs alpha des folates entre les cas et les témoins Blocage de la liaison du folate au RF similaire dans les deux groupes 	Bille et coll., 2010 ¹⁵
Étude cas-témoins imbriquée, Norvège, 2011	Dans l'étude MoBa, mères d'enfants avec : <ul style="list-style-type: none"> ATN : 11 FL/P : 72 FP seulement : 27 Mères du groupe témoin : 221 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition accrue de la liaison en cas d'ATN (RCa : 1,4; IC : 1,0-1,8) Aucune augmentation du risque de fente oro-faciale et de FP (RCa : 0,7; IC : 0,6-1,0) (RCa : 1,1; IC : 0,8-1,4) 	Bille et coll., 2011 ¹⁶
Système basé sur la population atteinte d'anomalies congénitales, Chine, 2016	<ul style="list-style-type: none"> 118 femmes ayant eu une grossesse avec ATN (fœtale ou néonatale) 242 femmes ayant eu une grossesse sans ATN (fœtale ou néonatale) 	<ul style="list-style-type: none"> Le taux d'auto-anticorps IgG et IgM au niveau des RF dans le plasma était significativement élevé chez les mères d'enfants avec ATN comparativement aux mères du groupe témoin. Une relation dose-effet a été observée entre le taux d'auto-anticorps au niveau des RF et le risque d'ATN ($p < 0,001$ pour les IgG, $p < 0,002$ pour les IgM). Le même profil a été observé pour les sous-types spina-bifida et anencéphalie. Aucune différence significative n'a été observée pour le taux d'auto-anticorps au niveau des RF dans le sang de cordon. 	Yang et coll., 2016 ¹⁹

ATN : anomalie du tube neural; FL/P : fente labiale et/ou palatine; FP : fente palatine; IgG : immunoglobuline G; IgM : immunoglobuline M; RCa : rapport de cotes ajusté; RF : récepteur de folate.

d'une ATN^{4,5}. Chez ce petit groupe à risque élevé, il peut être bénéfique d'amorcer une supplémentation à forte dose d'acide folique pendant la période préconceptionnelle et le premier trimestre (recommandation 7) ou d'effectuer une évaluation personnalisée au moyen d'une analyse du taux sérique d'acide folique avant la conception afin de déterminer la supplémentation nécessaire.

Cette supplémentation quotidienne à forte dose d'acide folique (4-5 mg) a été déterminée à partir du consensus de recherches menées auprès de populations en période préconceptionnelle avant les politiques d'enrichissement des aliments; il s'agit de la seule posologie utilisée dans les premiers ECR sur la supplémentation en acide folique pour la prévention primaire d'ATN^{4,5,24}.

Chez les femmes avec antécédent d'autres anomalies sensibles à l'acide folique, cette recommandation repose sur un ECR mené avant l'adoption de politiques d'enrichissement des aliments et portant sur la supplémentation préconceptionnelle pour la prévention primaire avec un supplément oral quotidien contenant 0,8 mg d'acide folique. Elle s'appuie aussi sur des données d'étude cas-témoins issus de populations diversifiées ayant accès à des aliments enrichis ou à des suppléments^{2,8,9}.

Il convient également de recommander le schéma posologique quotidien à dose élevée aux femmes en cas de facteurs médicaux ou chirurgicaux associés à un risque de carence en acide folique :

Encadré 2. Conseils sur les risques associés à des facteurs cliniques particuliers et sur la supplémentation en acide folique¹¹

Antécédents ou facteurs cliniques	Points de discussion pour les conseils liés aux risques
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> • La part de la génétique s'exprime par le risque accru d'ATN dans la fratrie d'une personne atteinte d'une ATN (2-6 %), comparativement au risque dans la population générale, qui est de < 0,1 %. • Le taux de risque de récurrence des ATN est estimé à 4 % selon l'analyse des données publiées colligées, contre 11 % dans les familles ayant au moins 2 grossesses ou enfants avec ATN.
Épilepsie	La prévalence d'anomalies après l'exposition à des anticonvulsivants est de 2,5 %. Une supplémentation à forte dose d'acide folique pour les femmes utilisant des anticonvulsivants n'a aucun effet sur la prévalence d'anomalies congénitales majeures. Il pourrait donc n'exister aucun lien entre le mécanisme tératogène des anticonvulsivants et l'acide folique ou sa supplémentation.
Facteurs alimentaires et gastro-intestinaux	Les facteurs de malabsorption, comme la dérivation gastrique, la maladie de Crohn et les préférences alimentaires personnelles (régimes sans gluten, végétarien et végétalien), ont une influence sur la biodisponibilité de l'acide folique de source alimentaire ou en suppléments et son absorption par l'intestin grêle.
Diabète	Le diabète sucré pendant la grossesse est associé à divers risques fœtaux, dont les anomalies congénitales (taux de 3-4 % pour les types 1 et 2), la macrosomie, l'admission aux soins intensifs néonataux, l'hypoglycémie néonatale, l'avortement spontané, la mortinaissance et la mort néonatale.
Obésité	<ul style="list-style-type: none"> • La prévalence estimée de l'obésité pendant la grossesse est de 5 % à 10 %, et l'obésité est associée à des conséquences significatives sur les issues de grossesse. • Comme la supplémentation orale en acide folique est complexe chez cette population, elle requiert une meilleure compréhension et plus de planification que la supplémentation chez les femmes enceintes de poids normal.

ATN : anomalie du tube neural.

- Diabète préexistant, état pathologique gastro-intestinal et dérivation gastrique;
- Médicaments ayant des effets physiologiques antagonistes à l'acide folique (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine, valproate, sulfasalazine);
- Trouble de consommation d'alcool;
- Antécédents de non-observance d'un traitement médicamenteux oral pouvant nuire à la possibilité d'obtenir un taux d'acide folique adéquat par la prise de suppléments.

Il est peu probable que des ECR soient menés pour répondre à deux questions qui subsistent, soit la concentration minimale du supplément d'acide folique pour la prévention secondaire (récidive) et le taux sérique maternel d'acide folique à jeun (28 à 30 nmol/L) équivalent au taux érythrocytaire accru selon les données probantes (> 907 nmol/L)¹¹.

Consultation préconceptionnelle pour les femmes ayant des risques supplémentaires particuliers d'anomalies congénitales sensibles à l'acide folique

Une vaste étude a analysé la prévalence de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique chez les femmes à risque élevé d'anomalies fœtales orientées pour

un dépistage au premier trimestre²⁵. L'étude a montré que même si la supplémentation diminuait significativement la prévalence des ATN, les femmes n'observaient pas le traitement²⁵. Pour chaque femme pouvant devenir enceinte, le fournisseur de soins doit faire l'examen exhaustif des antécédents d'anomalies congénitales (fœtales et néonatales) et des issues de grossesse (naissances vivantes, mortinaissances, interruptions de grossesse et pertes de grossesse spontanées) des trois dernières générations des côtés maternel et paternel. Bien que la consultation préconceptionnelle soit recommandée pour toutes les grossesses, elle peut être particulièrement utile en cas d'antécédents d'issues de grossesse défavorables, de problèmes de santé chez la mère et d'anomalies congénitales du côté de la mère ou du père^{26,27,28} (encadré 2¹¹); il y a aussi lieu d'insister sur l'importance de l'observance du traitement. Il est important de souligner que pour prévenir la récurrence des ATN, la supplémentation en acide folique fait passer le risque de 3 à 4 % (soit le niveau de risque chez les populations sans supplémentation) à 1 %. Comme les ATN ne sont pas nécessairement toutes sensibles à l'acide folique, un certain risque d'anomalies congénitales subsiste même avec un enrichissement des aliments et une supplémentation adéquate²⁹.

RECOMMANDATIONS 1 ET 2

Tableau 3. Dose de supplémentation préconceptionnelle pour l'acide folique et les multivitamines selon les données probantes^a

Risque d'anomalies congénitales sensibles à l'acide folique	Dose des suppléments oraux d'acide folique de la période préconceptionnelle à 12 SA (en mg)	Dose des comprimés oraux de vitamine B ₁₂ (en µg)	Dose des comprimés oraux de fer pendant le suivi prénatal habituel (en mg) ^{6,7}	Apports alimentaires en folate et en choline	Taux d'acide folique maternel (en nmol/L)	
					Érythrocytaire	Sérique
ÉLEVÉ Antécédent d'ATN	4,0	2,6	16-20	Oui	> 907	> 28-30
MODÉRÉ Antécédent d'une autre anomalie sensible à l'acide folique	1,0	2,6	16-20	Oui	> 907	> 28-30
MODÉRÉ Risque complexe dû à des facteurs médicaux, chirurgicaux et/ou relatifs au mode de vie	1,0	2,6	16-20	Oui	> 907	> 28-30
FAIBLE	0,4	2,6	16-20	Oui	> 907	> 28-30

^aSans usage clinique de l'analyse du taux sérique ou érythrocytaire d'acide folique maternel avant la conception pour déterminer la dose des suppléments d'acide folique, mais selon des valeurs de référence pour les femmes enceintes.

ATN : anomalie du tube neural; SA : semaines d'aménorrhée.

MÉTHODES ET CONSIDÉRATIONS ACTUALISÉES POUR LA SUPPLÉMENTATION EN ACIDE FOLIQUE

Risques et bénéfices de l'enrichissement des aliments et de la supplémentation en acide folique

En Amérique du Nord, les aliments sont enrichis en acide folique depuis environ 20 ans, et aucunes données probantes ne font état d'effets indésirables de cette mesure³⁰.

Risques et bénéfices pour la femme enceinte

Santé mentale maternelle : Il existe un lien entre l'alimentation maternelle et le bien-être pendant la grossesse³¹; d'ailleurs, une étude de cohorte rétrospective montre que l'acide folique est associé positivement et significativement au bien-être dans la population enceinte³². Une autre étude de cohorte de faible envergure a observé une diminution de la prévalence de la dépression post-partum chez les sujets ayant pris des suppléments d'acide folique pendant plus de six mois de grossesse comparativement aux sujets qui en ont pris pendant moins de six mois³³.

Cancer maternel : Les conclusions d'une méta-analyse d'ECR ne révèlent aucune augmentation du risque de cancer en lien avec la prise d'acide folique (par enrichissement des aliments ou par supplémentation). Les résultats ne montrent aucun effet significatif de la supplémentation en acide folique (à une dose médiane quotidienne de 2,0 mg) sur l'incidence de divers types de cancer^{34,35}.

Risques et bénéfices pour le fœtus et l'enfant

Cancer pédiatrique : De multiples études ont montré un effet protecteur de la prise de multivitamines prénatales contenant de l'acide folique contre les cancers pédiatriques.^{36,37} Plus précisément, les multivitamines offrent une protection contre la leucémie aiguë lymphoblastique (rapport de cotes [RC] : 0,75; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,66-0,86), les tumeurs pédiatriques (RC : 0,73; IC à 95 % : 0,60-0,88), les neuroblastomes (RC : 0,53; IC à 95 % : 0,42-0,68), la leucémie (RC : 0,61; IC à 95 % : 0,50-0,74), les tumeurs de Wilms, les tumeurs neuroectodermiques primitives et les épendymomes^{38,39}. On ne sait pas encore quelles composantes des multivitamines confèrent cet effet protecteur.

Anomalies cardiaques fœtales et néonatales : Le lien entre la supplémentation en acide folique et la prévention des malformations cardiaques congénitales a été confirmé par plusieurs études^{40,41}.

Maladies respiratoires pédiatriques : Aucunes données probantes ne montrent une augmentation du risque de maladies respiratoires pédiatriques en lien avec la prise d'acide folique en période périnatale^{42,43}. Les données révèlent une tendance sans association claire aux maladies allergiques chez les enfants, tandis que les modèles animaux indiquent un risque possible après une exposition fœtale prolongée⁴⁴.

Tableau 4. Résumé des directives cliniques : Consultation préconceptionnelle pour déterminer la dose nécessaire de supplémentation en acide folique en fonction du risque probable pour la femme enceinte de porter un fœtus atteint d'une ATN ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique (*forte, élevée*)

Catégorie de risque	De la période préconceptionnelle à 12 SA (datation fœtale-embryonnaire de 10 semaines)	De 12 SA à la fin de l'allaitement	Données probantes
Risque faible ou aucune augmentation détectée du risque d'anomalies congénitales sensibles à l'acide folique	<ul style="list-style-type: none"> Alimentation riche en folate Supplément multivitaminique oral quotidien contenant : <ul style="list-style-type: none"> 400 µg d'acide folique (0,4 mg) 2,6 µg de vitamine B₁₂ Supplément de 16-20 mg de fer <p>Dose quotidienne à compter d'au moins 2 à 3 mois avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre</p>	Suppléments oraux quotidiens selon le schéma posologique préconceptionnel des femmes à faible risque	<ul style="list-style-type: none"> GRADE (<i>forte, élevée</i>) <ul style="list-style-type: none"> Cette recommandation repose sur les données probantes des ECR menés avant l'adoption des politiques d'enrichissement des aliments en acide folique pour la supplémentation préconceptionnelle avec un supplément oral quotidien contenant 0,8 mg d'acide folique.
Risque modéré selon l'examen exhaustif des antécédents reproductifs, médicaux et chirurgicaux, pour les femmes à risque accru de porter un fœtus atteint d'une ATN ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique.	<ul style="list-style-type: none"> Catégories de risque COMPLEXE Alimentation riche en folate 		
Pour les femmes ayant déjà porté un fœtus ou eu un nouveau-né atteint d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> anomalie congénitale cardiaque fente oro-faciale anomalie réductionnelle de membre anomalie des voies urinaires 	<p>Supplément multivitaminique oral quotidien contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 mg d'acide folique 2,6 µg de vitamine B₁₂ Supplément de 16 à 20 mg de fer <p>Dose quotidienne à compter d'au moins 2 à 3 mois avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre</p>	Supplémentation selon le régime pour les femmes à faible risque avec un supplément multivitaminique oral quotidien contenant : <ul style="list-style-type: none"> 400 µg d'acide folique (0,4 mg) 2,6 µg de vitamine B₁₂ Supplément de 16 à 20 mg de fer 	<ul style="list-style-type: none"> GRADE (<i>forte, élevée</i>) <ul style="list-style-type: none"> ECR sur la supplémentation préconceptionnelle pour la prévention primaire avec un supplément oral quotidien contenant 0,8 mg d'acide folique (auprès de populations n'ayant pas accès à des aliments enrichis en acide folique) et données probantes de cas-témoins (auprès de différentes populations ayant accès à des aliments enrichis ou à des suppléments)
Pour les femmes présentant d'autres facteurs associés à la carence en acide folique <ul style="list-style-type: none"> Diabète préexistant, maladie gastro-intestinale et dérivation gastrique Médicaments ayant des effets physiologiques antagonistes à l'acide folique (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine, valproate, sulfasalazine) Trouble de consommation d'alcool Antécédents de difficulté à observer un traitement médicamenteux par voie orale pouvant nuire à la possibilité d'obtenir un taux d'acide folique maternel adéquat par la prise de suppléments 	<p>Supplément multivitaminique oral quotidien contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 mg d'acide folique 2,6 µg de vitamine B₁₂ Supplément de 16 à 20 mg de fer <p>Dose quotidienne à compter d'au moins 2 à 3 mois avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre</p>	Comme décrit plus haut	<ul style="list-style-type: none"> GRADE (<i>forte, élevée</i>) <ul style="list-style-type: none"> Lien observé dans des études de cas-témoins

(à suivre)

Tableau 4. suite

Catégorie de risque	De la période préconceptionnelle à 12 SA (datation fœtale-embryonnaire de 10 semaines)	De 12 SA à la fin de l'allaitement	Données probantes
<p>Risque élevé Déterminé à partir de l'examen exhaustif des antécédents reproductifs, médicaux et chirurgicaux, pour les femmes à risque accru de porter un fœtus atteint d'une ATN ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Catégories de risque COM- PLEXE avec supplémentation PERSONNALISÉE • Alimentation riche en folate 		
<p>Supplémentation standard Pour les femmes ayant déjà porté un fœtus ou eu un nouveau-né atteint d'une ATN</p>	<p>Supplément multivitaminique oral quotidien contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg d'acide folique • 2,6 µg de vitamine B₁₂ • Supplément de 16 à 20 mg de fer <p>Dose quotidienne à compter d'au moins 2 à 3 mois avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre en plus de 3 comprimés supplémentaires quotidiens (1,0 mg) d'acide folique</p>	<p>Supplémentation selon le régime pour les femmes à faible risque avec un supplément multivitaminique oral quotidien contenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 µg d'acide folique (0,4 mg) • 2,6 µg de vitamine B₁₂ • Supplément de 16 à 20 mg de fer 	<ul style="list-style-type: none"> • GRADE (<i>forte, élevée</i>) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Les ECR sur la récurrence des ATN auprès de cohortes populationnelles ont été menés avant l'adoption de politiques d'enrichissement des aliments en acide folique.
<p>Supplémentation personnalisée Selon l'examen exhaustif des antécédents reproductifs, médicaux et chirurgicaux, pour les femmes à risque accru de porter un fœtus atteint d'une ATN ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour bien conseiller la femme, il est important de comprendre que les données probantes pour le choix de la dose d'acide folique standard en prévention de la récurrence proviennent d'ECR auprès d'une population enceinte sans accès à des aliments enrichis en acide folique et sans accès à des analyses cliniques fondées sur les données probantes du taux sérique d'acide folique à jeun chez la mère avant la conception. • Cette approche prospective personnalisée est fondée sur des données probantes, et non sur des ECR. Elle ajoute une étape d'analyse de laboratoire au processus préconceptionnel habituel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise préconceptionnelle prescrite de suppléments oraux multivitaminiques quotidiens contenant de l'acide folique (0,4 à 1,0 mg) et de la vitamine B₁₂ pendant 4 à 6 semaines, suivie d'une analyse préconceptionnelle du sang maternel (dans les premières 4 à 6 semaines de la période de 3 mois avant la conception) pour déterminer le taux sérique à jeun d'acide folique. • Un standard accepté pour la prévention optimale des ATN est un taux sérique clinique d'acide folique équivalent à 28 à 30 nmol/L. Ces analyses permettent de déterminer la dose efficace de la supplémentation orale en acide folique avant la conception. • En fonction du résultat des analyses sériques de l'acide folique et du risque maternel : • Si le taux sérique d'acide folique est ≥ 28 nmol/L, un supplément quotidien de 0,4 à 1,0 mg est indiqué. • Si le taux sérique d'acide folique est < 28 nmol/L, un supplément quotidien de 1,0 à 4,0 mg est indiqué selon la dose recommandée en fonction du risque et du taux sérique d'acide folique avant la conception. 	<p>Comme décrit plus haut</p>	<ul style="list-style-type: none"> • GRADE (<i>forte, moyenne-élevée</i>) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Les études rétrospectives et de modélisation ont établi le taux sérique ou érythrocytaire d'acide folique déterminé en laboratoire nécessaire pour limiter le risque de récurrence des anomalies sensibles à l'acide folique, mais il n'existe aucune étude de cohorte prospective sur cette approche.

ATN : anomalie du tube neural; ECR : essai clinique randomisé; SA : semaines d'aménorrhée.

Troubles neurodéveloppementaux néonataux et pédiatriques : Les études ont évalué l'exposition fœtale à l'acide folique et la biologie (ADN, méthylation, hypométhylation, impression et épigénétique) des troubles neurodéveloppementaux néonataux et pédiatriques, mais aucun bénéfice ou risque n'a encore été suggéré⁴⁵. Une revue de la portée avance qu'une prise inadéquate de nutriments pendant la grossesse est associée à des déficits neurologiques et neurocomportementaux et que de futures études devraient établir les bénéfices de l'alimentation maternelle pendant la grossesse sur le développement neurologique et quantifier la supplémentation adéquate recommandée⁴⁶.

Murray et coll.⁴⁷ ont examiné les risques associés à la supplémentation à forte dose d'acide folique pendant la grossesse, y compris dans les modèles animaux. Les données des études animales suggèrent que des modifications comportementales, morphologiques et moléculaires sont survenues dans le cerveau des petits après un apport excessif d'acide folique. La supplémentation à dose modérée d'acide folique est quant à elle associée à une diminution de la proportion des embryons avec un retard de développement chez les souris⁴⁸.

CONCLUSION

La prise de suppléments d'acide folique en vente libre par les patientes suivant les recommandations de leur fournisseur de soins est très efficace pour la prévention primaire et secondaire des anomalies congénitales sensibles à l'acide folique. Toutefois, il est difficile d'optimiser la supplémentation en acide folique parce que le moment et la posologie du traitement dépendent du type de supplément d'acide folique, de la biodisponibilité du folate provenant de l'alimentation, du moment du début de la supplémentation, du métabolisme de l'acide folique chez la femme enceinte et de facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires.

À l'heure actuelle, les doses recommandées d'après les données probantes (*option standard*) pour les femmes qui peuvent devenir enceintes reposent sur des études auprès de populations avec et sans accès à des aliments enrichis en acide folique.

Les données probantes issues de populations enceintes ayant un risque élevé de récurrence des ATN sensibles à l'acide folique suggèrent également l'analyse du taux sérique ou érythrocytaire d'acide folique comme moyen de déterminer la dose nécessaire de supplémentation (*option personnalisée*)^{11,49}. Il s'agit d'études rétrospectives ou

basées sur la modélisation du recours à l'évaluation sérique; il n'existe aucune étude de cohorte prospective sur la supplémentation orale préventive fondée sur le taux sérique d'acide folique maternel avant la conception.

Les recommandations de supplémentation actuelles s'appuient sur l'*option standard*. L'innovante *option personnalisée* nécessiterait soit une nouvelle étude clinique pour déterminer la plus faible dose nécessaire de supplémentation en acide folique pour prévenir la récurrence des ATN, soit l'acceptation clinique qu'un taux sérique d'acide folique à jeun de 28 à 30 nmol/L (équivalent à un taux érythrocytaire maternel de > 907 nmol/L) offre une protection biologique contre les ATN et vraisemblablement contre d'autres anomalies sensibles à l'acide folique.

Le [tableau 3](#) résume les données probantes relatives à la posologie de la supplémentation en acide folique pour la prévention des ATN et d'autres anomalies congénitales.

Le [tableau 4](#) offre un résumé détaillé à utiliser lors de la consultation préconceptionnelle pour déterminer la dose de supplémentation en acide folique nécessaire en fonction du *risque probable* pour la femme enceinte de porter un fœtus atteint d'une ATN ou d'une autre anomalie congénitale sensible à l'acide folique.

RÉFÉRENCES

1. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357:135–42.
2. Group MVS. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131–7.
3. Finnell RH, Caiiffa CD, Kim SE, et al. Gene Environment Interactions in the Etiology of Neural Tube Defects. *Front Genet* 2021;12:659612.
4. Morris JK, Addor MC, Ballardini E, et al. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr* 2021;9:647038.
5. Wolujewicz P, Steele JW, Kaltschmidt JA, et al. Unraveling the complex genetics of neural tube defects: From biological models to human genomics and back. *Genesis* 2021;59:e23459.
6. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients* 2019;11.
7. Canada PHA. Your Guide to a Healthy Pregnancy. Ottawa, ON: Government of Canada; 2021. Contract No.: HP35-133/2020E-PDF.
8. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993;306:1645–8.
9. 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.
10. Sauder KA, Harte RN, Ringham BM, et al. Disparities in Risks of Inadequate and Excessive Intake of Micronutrients during Pregnancy. *J Nutr* 2021;151:3555–69.
11. Wilson RD, O'Connor DL. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Prev Med Rep* 2021;24:101617.

12. Briggs G, Freeman R, Towers C, et al. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
13. Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:221–42.
14. Vasudevan P. *Oxford desk reference: clinical genetics*. Arch Dis Child 2006;91:717–8.
15. Bille C, Pedersen DA, Andersen AM, et al. Autoantibodies to folate receptor alpha during early pregnancy and risk of oral clefts in Denmark. *Pediatr Res* 2010;67:274–9.
16. Boyles AL, Ballard JL, Gorman EB, et al. Association between inhibited binding of folic acid to folate receptor alpha in maternal serum and folate-related birth defects in Norway. *Hum Reprod* 2011;26:2232–8.
17. Molloy AM, Quadros EV, Sequeira JM, et al. Lack of association between folate-receptor autoantibodies and neural-tube defects. *N Engl J Med* 2009;361:152–60.
18. Sequeira JM, Ramaekers VT, Quadros EV. The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:545–54.
19. Yang N, Wang L, Finnell RH, et al. Levels of folate receptor autoantibodies in maternal and cord blood and risk of neural tube defects in a Chinese population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106:685–95.
20. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie* 2016;126:52–6.
21. Stabler S. *Clinical folate deficiency*. 2nd ed. CRC Press; 2017. p. 602.
22. Wilson RD, Genetics C, Wilson RD, et al. 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;37:534–52.
23. Bortolus R, Filippini F, Cipriani S, et al. Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg Folic Acid Supplementation on the Reproductive Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2021;13.
24. Canada PHAo. *Public Health Infobase Ottawa 2017*. Available at <https://health-infobase.canada.ca/congenital-anomalies/data-tool/>.
25. Wojtowicz A, Babczyk D, Galas A, et al. Evaluation of the prevalence of folic acid supplementation before conception and through the first 12 weeks of pregnancy in Polish women at high risk of fetal anomalies. *Ginekol Pol* 2022.
26. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol* 2019;133:e78–89.
27. Broughton C, Douek I. An overview of the management of diabetes from pre-conception, during pregnancy and in the postnatal period. *Clin Med (Lond)* 2019;19:399–402.
28. Wilson RD. Prevention = Pre-Conception Counselling. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:1267–71.
29. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:4352–89.
30. Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1414:59–71.
31. Bekdash RA. Early Life Nutrition and Mental Health: The Role of DNA Methylation. *Nutrients* 2021;13.
32. Yelverton CA, Rafferty AA, Moore RL, et al. Diet and mental health in pregnancy: Nutrients of importance based on large observational cohort data. *Nutrition* 2022;96:111582.
33. Yan J, Liu Y, Cao L, et al. Association between Duration of Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Risk of Postpartum Depression. *Nutrients* 2017;9.
34. Qin T, Du M, Du H, et al. Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2015;5:12044.
35. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 2013;381:1029–36.
36. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:685–91.
37. Wan Ismail WR, Abdul Rahman R, Rahman NAA, et al. The Protective Effect of Maternal Folic Acid Supplementation on Childhood Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Case-control Studies. *J Prev Med Public Health* 2019;52:205–13.
38. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, et al. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* 2002;13:575–80.
39. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, et al. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics* 2016;138:S45–55.
40. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Folate supplementation for prevention of congenital heart defects and low birth weight: an update. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:S424–33.
41. Wang D, Jin L, Zhang J, et al. Maternal Periconceptional Folic Acid Supplementation and Risk for Fetal Congenital Heart Defects. *J Pediatr* 2022;240:72–8.
42. Best KP, Green TJ, Sulistyoningrum DC, et al. Maternal Late-Pregnancy Serum Unmetabolized Folic Acid Concentrations Are Not Associated with Infant Allergic Disease: A Prospective Cohort Study. *J Nutr* 2021;151:1553–60.
43. Miles EA, Calder PC. Maternal diet and its influence on the development of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2015;45:63–74.
44. Iscan B, Tuzun F, Eroglu Filibeli B, et al. Effects of maternal folic acid supplementation on airway remodeling and allergic airway disease development. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:2970–8.
45. Sampaio AC, Matos FFN, Lopes LL, et al. Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2021;43:775–81.
46. Cortes-Albornoz MC, Garcia-Guaqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, et al. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients* 2021;13.
47. Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutr Rev* 2018;76:708–21.
48. Rahimi S, Martel J, Karahan G, et al. Moderate maternal folic acid supplementation ameliorates adverse embryonic and epigenetic outcomes associated with assisted reproduction in a mouse model. *Hum Reprod* 2019;34:851–62.
49. Chen MY, Rose CE, Qi YP, et al. Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1452–61.
50. Chong DJ, Lerman AM. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:39.
51. Desrosiers TA, Siega-Riz AM, Mosley BS, et al. Low carbohydrate diets may increase risk of neural tube defects. *Birth Defects Res* 2018;110:901–9.
52. Han ARM, Fuller-Thomson E, Ray JG. Pre-conceptional folic acid supplement use according to maternal country of birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:222–6.
53. Mastroiacovo PAA. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367:2057.
54. Meijer WM, de Walle HE, Kerstjens-Frederikse WS, et al. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol* 2005;20:203–7.

ANNEXE A

Tableau A1. Grille d'interprétation selon le cadre méthodologique GRADE

Définitions	
Force des recommandations	
Forte	Confiance élevée dans le rapport entre les bénéfices attendus et les risques de l'intervention, c.-à-d. que les bénéfices d'une intervention surpassent les risques ou que les risques surpassent les bénéfices attendus.
Conditionnelle	Les bénéfices attendus d'une intervention surpassent probablement les risques (en faveur) ou les risques surpassent probablement les bénéfices attendus (contre).
Qualité de l'ensemble de données probantes	
Grande	Confiance que l'effet réel est proche de l'effet estimé.
Moyenne	Confiance modérée dans l'effet estimé : L'effet réel est probablement proche de l'effet estimé, mais il est possible qu'il en diffère sensiblement.
Faible	Confiance limitée dans l'effet estimé : L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.
Très faible	Très peu confiance dans l'effet estimé : L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.

^a Les recommandations conditionnelles ne doivent pas être interprétées à tort comme des données non concluantes ou une incertitude par rapport à la recommandation.

Traduction adaptée de la version anglaise du tableau 5.1, [GRADE Handbook](#) (2013).

Tableau A2. Évaluation et interprétation des recommandations fortes et conditionnelles, par public cible

Évaluation ou interprétation	Forte recommandation	Recommandation conditionnelle
	<ul style="list-style-type: none"> • « Nous recommandons... » • « Nous recommandons de ne pas... » 	<ul style="list-style-type: none"> • « Nous suggérons... » • « Nous suggérons de ne pas... »
Évaluation par le comité de la directive	Il est évident pour le comité que les effets nets escomptés d'une stratégie surpassent les effets de la stratégie alternative.	Il est moins évident pour le comité de savoir si les effets nets escomptés d'une stratégie surpassent les effets de la stratégie alternative.
Conséquences pour les patientes	La plupart des personnes dans cette situation voudraient que l'on suive le plan d'action recommandé; peu de personnes ne le voudraient pas.	La plupart des personnes dans cette situation voudraient que l'on suive le plan d'action suggéré, mais beaucoup ne le voudraient pas.
Conséquences pour les cliniciens	La plupart des personnes devraient subir cette intervention. Le fait de souscrire à cette recommandation selon la directive clinique peut servir de critère de qualité ou d'indicateur de rendement.	Les cliniciens doivent reconnaître que différents choix seront indiqués pour chaque patiente et qu'ils doivent aider chaque personne à prendre une décision qui respecte ses valeurs et préférences.
Conséquences pour les décideurs	Il est possible d'instaurer cette recommandation comme une politique pour la plupart des situations.	L'élaboration de politiques nécessitera que les diverses parties prenantes y participent et en débattent amplement.

Traduction adaptée de la version anglaise du tableau 6.1, [GRADE Handbook](#) (2013).