

Acide folique: Rapport d'experts de la Commission fédérale d'alimentation sur la prophylaxie des anomalies du tube neural



**Office fédéral
de la santé publique**

Impression

© Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Editeur: Office fédéral de la santé publique

Version: octobre 2002

Auteurs: Baerlocher et al. Acide folique:

Rapport d'experts de la Commission fédérale d'alimentation
sur la prophylaxie des anomalies du tube neural.

Office fédéral de la santé publique, 3003 Berne, 73 pages

Conception et présentation: visu'! SA, Berne

Impression: Merkur Druck SA, Langenthal

Diffusion: OFCL, Diffusion publications, CH-3003 Berne

Numéro de la publication OFSP: OFSP LMS 11.02 1500d 500f 0i 0e 40OFSP02001

Numéro d'article OFCL: 311.370f

Imprimé sur papier blanchi sans chlore

Numéro de contrat: 02.00 1076/2.26.01-99

Acide folique: Rapport d'experts de la Commission fédérale d'alimentation sur la prophylaxie des anomalies du tube neural

K. Baerlocher
M. Eichholzer
J. Lüthy
U. Moser
O. Tönz

Avril 2002

Table des matières

	Page
Préface	4
1 Résumé	6
2 Membres du groupe de travail	12
3 Introduction et mandat	14
4 Méthodologie	18
4.1 Groupe de travail	19
4.2 Documentation	19
4.3 Méthode	20
4.4 Abréviations	20
5 Résultats	22
5.1 Importance des folates et de l'acide folique et approvisionnement de la Suisse en acide folique	23
5.1.1 Folates et acide folique	23
5.1.1.1 Importance biologique de l'acide folique	23
5.1.1.2 Carence en acide folique et carence en vitamine B ₁₂	23
5.1.1.3 Besoins en acide folique	26
5.1.2 L'acide folique présent dans les aliments et l'approvisionnement en acide folique	26
5.1.2.1 L'acide folique présent dans les aliments	26
5.1.2.2 L'approvisionnement en acide folique	26
5.1.2.3 Groupes à risque et facteurs de risque en cas d'apport insuffisant en acide folique	29
5.2 L'acide folique et les anomalies du tube neural (ATN) et autres malformations	30
5.2.1 Tableau clinique des ATN	30
5.2.2 Fréquence des ATN et risque de pathologies	30
5.2.3 Folates et ATN	32
5.2.3.1 Les folates, responsables d'ATN	32
5.2.3.2 Statut folique maternel et ATN	33
5.2.3.3 Acide folique et risque d'ATN	33
5.2.3.4 Acide folique et autres malformations	36
5.2.3.4.1 Fente palatine et labiale	36
5.2.3.4.2 Malformations cardiaques congénitales	38
5.2.3.4.3 Malformations des voies urinaires	38
5.2.3.4.4 Autres malformations organiques	38
5.2.3.4.5 Acide folique et syndrome de Down	38
5.2.3.5 Statut folique maternel – leucémies et tumeurs du cerveau infantiles	39

5.3	L'acide folique dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et de divers types de cancer	39
5.3.1	L'homocystéine, facteur de risque dans les maladies cardio-vasculaires et l'action de l'acide folique sur l'homocystéine plasmatique	39
5.3.2	Acide folique et risque de maladies cardio-vasculaires	42
5.3.3	Acide folique et prévention du cancer	42
5.4	Mesures pour la prévention des ATN et amélioration de l'approvisionnement en acide folique	43
5.4.1	La prévention par l'acide folique est-elle efficace?	43
5.4.2	Stratégies de la prévention par l'acide folique	45
5.4.2.1	Dépistage	45
5.4.2.2	Prévention par supplémentation en acide folique et en folates	45
5.4.2.2.1	Prise d'acide folique sous forme galénique	46
5.4.2.2.2	Enrichissement en acide folique d'un aliment de base	47
5.5	Expériences menées à l'étranger	48
5.6	Sécurité d'un enrichissement en acide folique de la farine de céréales	50
5.7	Enrichissement supplémentaire en vitamine B ₁₂	58
5.8	Suivi	59
6	Conclusions finales et mesures	60
6.1	Conclusions finales	61
6.2	Mesures proposées	62
7	Liste des figures et des tableaux	64
8	Bibliographie	66
	Notes	74

Préface

Préface

Il y a 80 ans, la Suisse avait été l'un des premiers pays à introduire l'adjonction d'iode dans le sel de cuisine pour prévenir les maladies de la thyroïde, alors très courantes. Nous constatons aujourd'hui que la population accepte extrêmement bien cette mesure pilote de politique de santé.

Le 9 octobre 1997, les conseillers nationaux Wiederkehr et co-signataires ont déposé un postulat sur la prophylaxie à la vitamine B₉ (acide folique). Le Conseil fédéral était invité à vérifier s'il fallait prescrire ou promouvoir l'adjonction de vitamine B₉ dans les aliments (la farine de blé par exemple) en vue de prévenir les infirmités congénitales résultant de la fermeture incomplète du tube neural (spina-bifida et autres maladies consécutives).

À l'automne 2000, la Commission fédérale de l'alimentation a, sur mandat de l'OFSP, chargé un groupe d'experts d'étudier la question, sous la présidence du professeur Kurt Baerlocher de St-Gall.

Au printemps 2002, les experts ont soumis leur rapport à la CFA. L'exposé, très complet, présentait l'état actuel des connaissances sur l'approvisionnement de la Suisse en acide folique et décrivait le rôle de cette vitamine dans la prophylaxie non seulement des anomalies du tube neural, mais aussi de graves maladies liées à l'alimentation, telles les maladies cardio-vasculaires et les cancers. La principale mesure préconisée par ce rapport hautement informatif est l'enrichissement de la farine en acide folique et en vitamine B₁₂. Selon les estimations, cette mesure permettrait, chaque année en Suisse, la naissance de 30 à 40 enfants sains qui, dans les circonstances actuelles, naissent avec un lourd handicap ou sont avortés. En outre, cette mesure présente un autre avantage en faveur de la qualité de la santé de notre population puisqu'elle promet de prévenir la survenue ultérieure de certaines maladies chroniques chez l'adulte, maladies circulatoires ou certains types de cancer, par exemple. Après une discussion approfondie, le présent rapport a été approuvé par la CFA. Les instances compétentes et le public disposent maintenant d'un document de base, dont il reste encore à étudier la mise en application sous tous ses aspects juridiques et politiques.

Prof. HB. Stähelin
Président de la Commission fédérale de l'alimentation

Résumé

1 Résumé

Sur les quelque 80 cas d'anomalies du tube neural (ATN) qui sont recensés chaque année en Suisse, trois quarts aboutissent à une interruption de grossesse après un diagnostic précoce. Il y a donc, chaque année, environ vingt enfants qui naissent handicapés à vie.

Dans les années 60, on soupçonnait déjà l'existence d'un lien entre l'apport en acide folique et les ATN. Par la suite, des études épidémiologiques effectuées au niveau mondial allaient montrer que la supplémentation périconceptionnelle en acide folique de 0,4 mg/jour pouvait réduire le nombre de ces graves malformations. En 1996, en collaboration avec la Commission fédérale pour l'alimentation (présidée alors par le prof. O. Tönz) et avec d'autres sociétés spécialisées, l'OFSP a publié des recommandations où il préconise l'acide folique pour la prévention des ATN, précisant que toutes les femmes en âge de procréer qui n'appliquent pas une méthode de contraception fiable devraient avoir un régime alimentaire riche en acide folique, supplémenté par 0,4 mg/jour d'acide folique, pris sous forme de comprimés.

Le 9 octobre 1997, le postulat du conseiller national Wiederkehr et cosignataires demandait l'adjonction de vitamine B₉ (acide folique) dans la farine comme prophylaxie des ATN. Ce postulat a été accepté par le Conseil fédéral. L'OFSP s'est alors assuré la collaboration de l'Institut de médecine sociale et préventive de Zurich, et tout particulièrement du Dr Monika Eichholzer, en vue d'étudier diverses questions soulevées par les travaux scientifiques traitant de la prévention par l'acide folique.

Depuis 1997, un groupe romand de minoteries enrichit d'acide folique, l'ensemble de la farine qu'il livre aux boulangers et, dans le secteur privé, «Offensive acide folique» suisse s'efforce, depuis janvier 2000, d'améliorer l'approvisionnement de la Suisse en acide folique, par l'adjonction de germes de blé riches en folates dans certaines denrées alimentaires, sous forme de Viogerm.

L'acide folique revêt, par ailleurs, une importance accrue pour la prévention de maladies chez les adultes et les personnes âgées, en raison de son rôle dans le métabolisme de l'homocystéine – facteur de risque dans les maladies cardio-vasculaires et dans certaines formes de cancer.

En septembre 2000, la Commission fédérale pour l'alimentation a donc créé un groupe de travail «Prophylaxie – acide folique»,

mandaté pour dresser l'état des connaissances sur le rôle de l'acide folique dans la prévention des ATN, examiner l'approvisionnement actuel en acide folique, analyser l'influence des facteurs génétiques sur les besoins, élaborer les mesures à prendre pour la prévention des ATN et présenter un rapport.

Le groupe de travail résume comme suit sa position:

Folates et acide folique (AF)

On désigne par le terme générique de folates différents complexes vitaminés biologiques ayant les caractères de l'acide folique et connus en France sous le nom de vitamine B₉. Les folates sont présents dans l'alimentation sous forme de monoglutamates, très bien absorbés (90% env.) et de polyglutamates dont l'absorption n'est que de 20 à 30%. L'AF chimiquement pur (acide ptéroylglutamique = APG) est la forme la plus stable de la vitamine, elle est absorbée à presque 100% dans l'intestin. Dans la cellule organique, l'AF agit comme cofacteur enzymatique pour le transport des groupes méthyl (radicaux monocarbonés), pour la multiplication et la réparation cellulaire et pour la synthèse des protéines et des acides nucléiques. Les besoins augmentent lors de la croissance et de multiplications cellulaires rapides.

L'AF joue aussi un rôle majeur dans le métabolisme de l'homocystéine et de la méthionine qui fait également intervenir les vitamines B₁₂ et B₆. On a ainsi constaté qu'un déficit en AF ou en vitamine B₁₂ augmente la concentration sérique d'homocystéine.

L'apport en acide folique

Selon l'ordonnance sur la valeur nutritive, l'apport devrait être de 200 µg d'AF/folacine par jour; les recommandations conjointes de l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse (D-A-CH) conseillent un apport journalier de 400 µg de folates alimentaires correspondant à 200 µg d'AF pur. La femme enceinte ou qui allaite a besoin de 600 µg de folates alimentaires. Les folates et l'AF se trouvent surtout dans les légumes frais. Or, on le sait, la consommation de ces denrées n'est pas optimale en Suisse. Même à dosages élevés (20 mg), l'AF n'est pas toxique. Toutefois, comme il risque de masquer une déficience en vita-

mine B₁₂, surtout chez les personnes âgées, on s'interroge souvent sur l'opportunité de prendre simultanément AF et vitamine B₁₂. De plus, la vitamine B₁₂ est en soi un facteur de risque des ATN et peut, à l'instar de l'AF, diminuer le taux sanguin d'homocystéine. Une carence en AF touche surtout les cellules à division rapide, essentiellement les cellules précurseurs des globules rouges et des globules blancs. Il s'ensuit un appauvrissement du sang (anémie macrocytaire). On observe également une augmentation de la concentration d'homocystéine et une diminution de la concentration de méthionine. Une carence en vitamine B₁₂ peut se traduire par les mêmes symptômes.

Un apport alimentaire insuffisant est la cause la plus fréquente de la carence en AF. Selon les données dont nous disposons sur l'approvisionnement de la population suisse et qui portent uniquement sur de petites collectivités, la consommation* d'AF était évaluée à 274 µg/jour en 1985/87, et à 305 µg en 1994/95. Des études menées auprès de différents groupes de la population ont montré que la situation n'est pas optimale. Ainsi, chez les femmes célibataires, âgées de 25 à 35 ans, habitant le canton de Zurich, l'apport moyen serait de 127 µg par jour. Nous manquons de données de plus grande envergure, en particulier sur le taux d'AF érythrocytaire (globules rouges). Les groupes à risque pour ce type de carence sont les femmes en âge de procréer, les femmes appartenant aux milieux défavorisés, les émigrées, les femmes qui fument, celles qui souffrent de troubles intestinaux, celles qui sont en dialyse ou qui suivent certains traitements médicamenteux prolongés (cytostatiques, antiépileptiques et anti-malariques).

Une carence fonctionnelle d'origine génétique affecte principalement les mutations enzymatiques intervenant dans le métabolisme de l'AF, tel le polymorphisme du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), appelé aussi variante C 677T qui, au niveau mondial, touche 4–23% de la population, le taux bâlois s'élevant à 16%, selon les évaluations.

Anomalies du tube neural

Les anomalies de la fente palatine et labiale, la fermeture incomplète du tube neural (moelle épinière) sont des malformations connues depuis longtemps en pédiatrie. Or, l'acide folique est essentiel pour le développement normal du tube neural et pour sa fermeture complète, qui se produit au cours des 28 premiers jours de la grossesse. On ne connaît pas exactement le méca-

nisme pathogénétique de la non-fermeture du tube neural due à une carence en AF. Les anomalies sont des malformations hétérogènes, qui se traduisent par un spina-bifida (méningocèle, myéломéningocèle) ou une anencéphalie.

L'incidence des ATN varie d'un pays à l'autre et même à l'intérieur d'un pays et elle se situe entre 1 et 5‰. En Suisse, elle se maintient à 1‰. Dans 70% environ des cas, la malformation a été dépistée précocement in utero et donnera lieu à une interruption de grossesse (données provenant de Lausanne, par manque – regrettable – d'un registre pour l'ensemble de la Suisse) et ainsi, chaque année, quelque 20 enfants naissent avec un spina-bifida. Les données de ces dernières années ne montrent que peu de changements dans l'incidence. Il est clair que les efforts de prévention entrepris jusqu'à maintenant chez nous n'ont pas encore atteint leur but.

Le risque de récurrence dans une même famille, proche ou éloignée, est plus élevé et s'établit à 3–5‰. Dans 95% des cas, l'enfant né avec un spina-bifida est le seul à être atteint dans la famille et dans 70% des cas, il est l'aîné d'une fratrie. Il semble qu'un apport complémentaire d'AF réduise l'incidence des malformations affectant le cœur, les voies urinaires et les membres, ainsi que le bec-de-lièvre. On en est encore réduit à des spéculations quant à la cause du syndrome de Down, mais on sait qu'il existe une corrélation entre le statut folique maternel pendant la grossesse et l'apparition de leucémies et de certaines tumeurs chez l'enfant.

On a aussi observé une baisse du taux sérique d'AF chez certaines mères d'enfants atteints d'une ATN, alors que d'autres mères ne présentaient pas de réelle carence en AF. Ces femmes ont pu avoir un trouble du métabolisme de l'AF qui a été compensé par des suppléments d'AF. Le taux d'AF dans les érythrocytes (concentration des folates érythrocytaires = CFE) paraît être un meilleur indicateur et il constitue un marqueur pour l'approvisionnement en AF à long terme. Un taux de CFE inférieur à 400 µg/l serait la valeur à viser pour que le risque d'ATN puisse être sensiblement réduit. Les études d'intervention comprenant différentes offres d'acide folique dans les aliments ont montré qu'il n'était possible d'obtenir de telles valeurs que par des suppléments en acide folique sous forme de comprimés ou par des aliments enrichis. On soupçonne un dysfonctionnement de l'enzyme méthionine synthase qui a aussi besoin de la vitamine B₁₂ comme co-facteur. Les mères d'enfants atteints d'ATN présentent en moyenne des taux plus

* Consommation = Production ± modifications des stocks – exportations + importations par tête de population. Ces valeurs ne donnent pas d'indication sur l'approvisionnement nutritionnel des individus, mais elles permettent de dégager les tendances à long terme (4^{ème} rapport suisse sur la nutrition)

élevés d'homocystéine, laquelle est un facteur de risque pour les maladies cardio-vasculaires telles l'artériosclérose coronaire, l'infarctus du myocarde et l'attaque cérébrale. De nombreuses études ont confirmé le rapport existant entre un taux élevé d'homocystéine et la mortalité cardio-vasculaire. La prise de 0,5–5 mg d'acide folique permettrait de diminuer de façon significative les valeurs d'homocystéine sérique, des études épidémiologiques ayant démontré que la prise d'une dose élevée d'acide folique réduisait le risque d'infarctus du myocarde. Les expérimentations animales et les études épidémiologiques ont montré qu'il existe un lien entre une complémentation en AF et un abaissement significatif du risque de cancer, en particulier pour le carcinome du gros intestin et le carcinome mammaire lié à l'alcool. Une amélioration générale de l'apport en AF pourrait donc être bénéfique pour de larges couches de la population.

Prévention des ATN par l'acide folique et amélioration de l'approvisionnement en acide folique

Que faire pour assurer une prévention par l'AF qui soit efficace contre les ATN, bénéfique pour la santé de larges couches de la population et qui ne soit nocive pour personne? En principe, l'amélioration de l'approvisionnement peut se concevoir de trois façons: augmentation de la consommation d'aliments riches en folates, consommation d'aliments enrichis en folates ou prise de suppléments d'AF sous forme de préparations mono- ou multivitaminées.

Un apport journalier de 0,4 mg d'AF est recommandé pour la prévention primaire des ATN. Or, malheureusement, un régime alimentaire sain et varié ne peut pas fournir de telles doses. Actuellement, on conseille donc à toutes les femmes en âge de procréer qui souhaiteraient ou pourraient devenir enceintes, c'est-à-dire à toutes les femmes qui n'appliquent pas un système de contraception fiable, de choisir un régime alimentaire riche en AF et de prendre en plus 0,4 mg d'AF par jour, sous forme de préparations vitaminées. Cette recommandation s'avère difficile à appliquer et n'a guère porté de fruits, car les suppléments individuels ne sont pas très pratiques à administrer: ils demandent de la détermination, de bonnes connaissances et une forte motivation; l'approvisionnement personnel représente un investissement financier considérable pour beau-

coup de personnes; enfin, il impliquerait de coûteuses campagnes d'information. A l'étranger, cette approche a, il est vrai, amené une notable amélioration des connaissances et des habitudes de la population cible. Mais, comme en fait 40–50% des grossesses ne sont pas planifiées, on ne peut pas espérer que les suppléments soient pris au bon moment, c'est-à-dire quatre semaines avant la conception.

«L'Offensive acide folique» suisse préconise l'adjonction d'AF à certains aliments. Dans la plupart des cas, la participation est facultative et le dosage est trop faible pour prévenir une ATN. Pour atteindre la ration nécessaire à une bonne prévention, il faudrait ajouter des compléments sous forme de préparations vitaminées. Une prévention réellement efficace pour l'ensemble de la population ne peut donc passer que par l'enrichissement d'un aliment de base, avec l'espoir qu'il pourrait aussi avoir une action prophylactique contre certaines maladies cardio-vasculaires et certains cancers.

Différents pays pratiquent déjà avec succès l'enrichissement de la farine. En Suisse, si on ajoutait 3 mg d'AF par kg de farine panifiable, l'apport supplémentaire serait en moyenne de 275 µg/jour d'AF (hommes env. 300 µg, femmes env. 250 µg), en estimant la consommation journalière à 140 g de farine (principalement dans le pain). D'un coût maximum de deux centimes par personne et par an, ce serait la solution la plus efficace, la plus sûre, la plus économique et la plus simple. Il suffirait de Fr. 120 000.– par an pour prévenir la naissance ou l'avortement de 30 à 40 enfants atteints d'une malformation du tube neural. Pour devenir obligatoire, cette supplémentation demanderait, il est vrai, des modifications légales et, de même que l'adjonction d'iode dans les denrées alimentaires (pain, fromage etc.), elle restreindrait le libre choix du consommateur. Mais dans le cadre d'une solidarité si souvent mise en avant, on est en droit d'espérer qu'une société civilisée assume collectivement la santé de ses enfants. Ce qui s'est avéré une mesure de prévention réussie pour l'iode devrait être aussi possible pour l'AF.

Enrichissement en vitamine B₁₂

La vitamine B₁₂ est en soi un facteur de risque dans les ATN et elle réduit le taux plasmatique de l'homocystéine, l'hyperhomocystéinémie étant connue comme un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires. Des études récentes ont montré

que, avec un enrichissement alimentaire élevé en AF, la vitamine B₁₂ devient un facteur limitant du métabolisme de l'homocystéine. De ce fait, il est envisagé d'ajouter de la vitamine B₁₂ dans les suppléments d'AF, ce qui se fait d'ailleurs déjà dans certains pays. Pour toutes ces raisons, il convient de recommander également en Suisse un enrichissement supplémentaire en vitamine B₁₂.

Conclusions finales et mesures proposées

Un très large consensus, sinon une quasi-unanimité, s'est formé parmi les membres du groupe de travail pour présenter les conclusions et les mesures suivantes, fruits de leurs réflexions:

- 1 L'acide folique est nécessaire en début de grossesse pour le développement normal du tube neural et des autres organes. Un supplément de 0,4 mg/jour d'AF pendant au minimum 4 semaines avant la conception et 12 semaines après la conception peut abaisser notablement le risque d'anomalie du tube neural et réduire le risque d'autres malformations.
- 2 Toutes les femmes en âge de procréer qui n'appliquent pas une méthode sûre de contraception devraient ajouter chaque jour 0,4 mg d'AF à leur alimentation, sous forme de préparations vitaminées et d'aliments enrichis. En effet, une alimentation naturelle et saine ne fournit pas l'apport journalier nécessaire à une bonne prévention.
- 3 Malheureusement, les recommandations émises jusqu'à présent n'ont guère été suivies d'effets et l'approvisionnement en AF est resté insuffisant. Par ailleurs, de nombreuses grossesses n'étant pas planifiées, il n'est pas possible d'avoir l'apport ciblé d'AF au bon moment. Seul l'enrichissement légalement contraignant d'un aliment de base est en mesure d'atteindre toutes les femmes pouvant présenter un risque d'ATN. Les expériences faites à l'étranger ont montré que la farine panifiable est le support le plus approprié. L'enrichissement de la farine est donc la mesure de prévention la plus sûre, la plus économique et la plus efficace contre les ATN. 3 mg d'AF par kg de farine apporterait un supplément de 275 µg d'AF pour une consommation moyenne de 140 g par jour.

4 La vitamine B₁₂ a en soi une action prophylactique contre les ATN et, à l'instar de l'AF, elle réduit le taux plasmatique d'homocystéine. En cas d'apport élevé d'AF, elle est même recommandée pour réduire le métabolisme de l'homocystéine et peut donc devenir un supplément prophylactique de l'AF contre les ATN et les maladies cardio-vasculaires. 10 µg par kg de farine représenterait un supplément journalier de 1 µg environ. On pourrait ainsi prévenir une carence en vitamine B₁₂ chez les personnes âgées – sauf en présence d'une anémie pernicieuse vraie.

5 L'enrichissement de la farine en AF et en vitamine B₁₂ présenterait de grands avantages pour la santé publique, dans le domaine particulier de la prévention. L'AF et la vitamine B₁₂ réduisent une homocystéine élevée, connue comme facteur de risque dans les maladies cardio-vasculaires. Il y a même des indications selon lesquelles l'AF diminuerait le risque de certaines formes de cancer.

La Suisse ayant été la première nation à mettre en œuvre une prophylaxie par l'iode et plus tard par le fluor, on comprendrait mal qu'elle s'abstienne d'agir pour l'acide folique.

6 L'impact et le succès d'un enrichissement en AF doivent faire l'objet d'un suivi et d'une évaluation scientifiques.

Les mesures suivantes sont proposées:

- Pour des raisons scientifiques, médicales et prophylactiques, enrichissement de la farine panifiable, telle que définie aux art. 135 et 136 de l'ordonnance sur les denrées alimentaires (ODAI), par 3 mg d'acide folique et 10 µg de vitamine B₁₂ par kg de farine, et cela sur une base légale. Cette mesure fournit un supplément journalier de 275 µg d'AF et d'environ 1 µg de vitamine B₁₂ par personne.
- Réexamen de l'enrichissement non-contrôlé d'autres aliments en acide folique.
- Création des bases légales.
- Information de la population sur les mesures prévues.
- Elaboration des mesures de base assurant le suivi et le contrôle scientifiques de la supplémentation en acide folique.
- Jusqu'à la mise en application des mesures recommandées, diffusion des recommandations actuelles pour la prophylaxie des ATN; après quoi, publication d'un nouveau texte.

Addendum

Une publication parue après la rédaction finale du rapport décrit l'homocystéine sanguine comme un facteur de risque dans la démence et la maladie d'Alzheimer. Chez les 1092 sujets de l'étude Framingham (667 femmes, 425 hommes, moyenne d'âge 76 ans) qui n'étaient ni déments ni atteints d'Alzheimer au début de l'étude, l'évolution de l'homocystéine sanguine a été comparée au début de l'étude et 8 ans après l'apparition des ces deux maladies du vieillissement. Il s'est avéré que l'homocystéine plasmatique est un facteur de risque important et indépendant dans le développement de la démence et de la maladie d'Alzheimer.

(Seshadri S et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 476–483.)

Membres du groupe de travail

2 Membres du groupe de travail

Prof. Kurt Baerlocher, membre de la Commission fédérale pour l'alimentation et président du groupe de travail. Pédiatre, ancien médecin-chef de l'Hôpital des enfants de Suisse orientale. La thématique des ATN lui est familière et, en tant qu'expert de l'alimentation infantile, il connaît bien l'action de l'acide folique.

Prof. Martin Birkhäuser, endocrinologue gynécologique, représente le secteur de l'obstétrique. Il travaille à la Clinique universitaire de gynécologie de Berne.

Dr Vera Büttiker-Herrmann, pédiatre spécialisée dans la médecine néonatale intensive. Travaille à la Clinique universitaire de pédiatrie de Zurich. Pendant un stage en Australie, elle a tout spécialement étudié la thématique des ATN.

Dr Monika Eichholzer, privat-docent, spécialiste de médecine préventive et de santé publique, avec spécialisation en épidémiologie nutritionnelle. Elle travaille à l'Institut de médecine sociale et préventive (IMSP) de Zurich. Sur mandat de l'OFSP, elle a réalisé des projets importants sur l'acide folique et la prévention des ATN, sur les maladies coronariennes et le cancer.

Dr Brian Fowler, privat-docent, biochimiste et chef du laboratoire de la Clinique universitaire de pédiatrie de Bâle. Son domaine de recherche étant le métabolisme de l'homocystéine, il a pu étudier l'action de l'acide folique. Il a dirigé des études sur le statut en homocystéine et en acide folique de la population bâloise.

Katharina Hasler, présidente du Forum des consommateurs suisses, représente le point de vue des consommateurs dans les questions importantes liées à l'acceptance des mesures à appliquer.

Dr Jürg Lüthy, privat-docent, nutritionniste et responsable du service spécialisé Nutrition à l'OFSP, Berne. Il a établi le concept de prévention par l'acide folique. Co-auteur de différentes publications sur la prophylaxie des ATN par l'acide folique.

Dr Ulrich Moser, biochimiste et spécialiste des vitamines chez Hofmann-La Roche à Bâle. Président de la Société suisse de recherches sur la nutrition.

Prof. Fred Paccaud, spécialisé dans la médecine sociale et préventive, dirige l'Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Lausanne. Il étudie différents aspects de la prévention, en particulier les malformations congénitales et les maladies coronariennes.

Peter Rudin, sous-directeur de l'Ecole professionnelle de l'Association suisse des maîtres boulangers et pâtisseries Richemont à Lucerne. Il dirige le département Recherche et développement de l'école.

Prof. Wilhelm Rutishauser, cardiologue, ancien médecin-chef du Centre de cardiologie de l'Hôpital universitaire de Genève. Président de la Fondation suisse de cardiologie, il est parfaitement familiarisé avec les risques et la prévention des maladies coronariennes.

Prof. Otmar Tönz, ancien médecin-chef de la Clinique pédiatrique de Lucerne et ancien président de la Commission fédérale pour l'alimentation. Il a notamment travaillé sur le thème de la prophylaxie des ATN par l'acide folique et a élaboré et publié des recommandations en collaboration avec l'OFSP.

Introduction et mandat

3 Introduction et mandat

Les anomalies de la fermeture du tube neural sont connues depuis longtemps en pédiatrie. Ces malformations de la moelle épinière se produisent entre le 15^{ème} et le 28^{ème} jour du développement de l'embryon et peuvent laisser de graves séquelles après la naissance, telle une paralysie des jambes, de la vessie ou du rectum. L'incidence de ces malformations oscille selon les pays entre 1 et 5% et la récurrence touche 2–5% des familles concernées, ce qui représente un risque dix fois supérieur (Botto 1999, Tönz 1996c). Cela laisse donc suspecter une origine génétique qui, effectivement, est constatée dans environ 8% des cas, sous forme d'aberrations chromosomiques; dans les autres cas (92%), on s'oriente plutôt vers des causes multifactorielles, sans exclure pour autant le rôle déclenchant des facteurs environnementaux (Botto 1999, Smithells 1976, Tönz 1996a–c). Parmi ces facteurs, l'alimentation joue un rôle majeur, car comment expliquer autrement que par la faible valeur nutritive de l'alimentation la corrélation inverse constatée entre le statut social et l'incidence des ATN? En 1965, un premier rapport, en provenance d'Angleterre, suggérait l'existence d'un lien entre la carence en acide folique (AF) et les malformations du système nerveux (Hibbard 1965). La concentration d'AF dans les globules rouges (CFE) au cours des trois premiers mois de la grossesse était plus faible chez les femmes allant donner naissance à un enfant atteint d'une ATN (Smithells 1976).

Depuis lors, de très nombreuses études ont confirmé le lien entre AF et ATN et des études d'intervention ont réussi à prévenir une ATN dans 50–100% des cas (Butterworth 1996, Eichholzer 2001d, Rieder 1994). Cela a amené, dès le début des années 90, la Commission fédérale pour l'alimentation (CFA), placée sous la présidence du prof. O. Tönz, à approfondir la thématique.

En 1994, le prof. O. Tönz et J. Lüthy organisent, au nom de l'OFSP et de la Société suisse de pédiatrie, un colloque public sur l'acide folique, auquel participent de nombreux médecins intéressés par le sujet et d'autres spécialistes.

En 1995, la CFA recommande la supplémentation des aliments en AF dans le cadre des dispositions légales (CFA, rapport annuel 1995) et publie ses recommandations dans plusieurs travaux (Tönz 1996a–c). Mais, en dépit des recommandations, les expériences ne font état que d'une faible amélioration de

l'apport en AF dans la phase préconceptionnelle et au début de la grossesse.

Le 9 octobre 1997, le postulat (97.3501) du conseiller national Wiederkehr et co-signataires invite le Conseil fédéral à étudier si «en vue de la prophylaxie des anomalies congénitales dues à la fermeture incomplète du tube neural (spina-bifida), il ne faudrait pas prescrire ou encourager l'adjonction de vitamine B₉ dans l'alimentation (p. ex. dans la farine de blé)». Dans sa session d'été 1999, le Conseil national adopte ce postulat, qui sera accepté par le Conseil fédéral. L'OFSP a dès lors la possibilité d'intensifier son action pour la prévention par l'acide folique. Sur mandat de l'OFSP, le Dr Monika Eichholzer, a conduit des travaux sur la prévention par l'acide folique à l'Institut de médecine sociale et préventive (IMSP) de l'Université de Zurich (directeur Prof. F. Gutzwiller). Les différents points abordés ont fait l'objet de publications scientifiques (entre autres Kötter Spirgi 1999, Hurst 2000, Eichholzer 2001a–d, 2002a,b).

Développements depuis la présentation du postulat au Parlement en 1997

En 1997, les anomalies du tube neural étaient la seule indication pour la prévention par l'acide folique. De très nombreuses études avaient déjà montré que cette prophylaxie, administrée sous forme de comprimés à raison de 0,4 à 4,0 mg/jour d'acide folique était efficace contre les ATN. En conséquence, cette forme de prévention allait bientôt devenir légalement obligatoire dans plusieurs Etats.

La recommandation indiquait une valeur de 200 µg pour couvrir les besoins journaliers en acide folique. Les récentes découvertes sur le métabolisme de l'acide folique et son action favorable sur le taux sanguin d'homocystéine ont amené les instances scientifiques à relever les valeurs à 400 µg et à ajouter 200 µg supplémentaires en cas de grossesse ou d'allaitement.

Mais même avec ces nouvelles valeurs, le potentiel de l'AF n'est pas encore totalement exploité. Un dosage encore plus élevé est indiqué pour éviter non seulement les anomalies du tube neural et toute une série de malformations du fœtus, mais aussi les leucémies infantiles. En outre, l'AF s'avère très prometteur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires et pour réduire certains types de cancer chez l'adulte. Les anomalies du tube neural ne sont donc que quelques-unes des indications qui justifient la prophylaxie par l'acide folique.

En 1997, des minoteries romandes commencent à enrichir la farine en AF, d'abord avec 140 µg par kg de farine (comme aux USA), puis avec 280 µg dès le printemps 1999. Ces moulins enrichissent en AF toute la farine qu'ils fournissent aux boulangeries romandes mais les boulangeries industrielles des grands distributeurs sont exclues du système. L'innovation a été acceptée sans problème par la population romande – après de simples explications. Or, ces minoteries livrent aussi leur farine aux boulangeries des grands distributeurs alémaniques, et, sur le papier qui enveloppe le désormais célèbre «pain Paillasse», l'enrichissement en acide folique est devenu un argument de vente.

Dans le secteur de l'économie privée, «Offensive acide folique» suisse s'efforce depuis janvier 2000 d'améliorer l'approvisionnement de la Suisse en AF. Cette association propose l'adjonction, dans certains aliments déterminés, de germes de blé, riches en folates, sous forme de Viogerm et d'acide folique synthétique (AF+). Des campagnes d'information ont été lancées (www.acidefolique.ch).

En médecine cardio-vasculaire, l'homocystéine (Hcy) prend depuis quelques années une importance majeure en tant que facteur de risque des maladies cardio-vasculaires et dans les maladies vasculaires périphériques (Suter 1999). L'Hcy ainsi que la méthionine sont, en effet, au centre de processus métaboliques qui sont régis par l'AF. En réduisant la concentration sanguine élevée d'Hcy (facteur de risque pour les maladies cardio-vasculaires), l'AF pourrait ainsi prévenir efficacement l'infarctus du myocarde et l'attaque cérébrale.

Dans la prophylaxie du cancer – en particulier le cancer du côlon et le cancer du sein –, les facteurs nutritionnels jouent un rôle important. En ce sens, la consommation accrue de légumes et de fruits prend une valeur de protection (Eichholzer 2001b). Les très nombreux légumes qui contiennent de l'AF pourraient devenir un facteur déterminant.

En conséquence, la Commission fédérale pour l'alimentation, lors de sa séance du 12 septembre 2000, a décidé de créer, sur mandat de l'OFSP, un groupe de travail sur la prophylaxie par l'acide folique ayant pour tâche de proposer des mesures en vue d'améliorer l'approvisionnement de la Suisse en acide folique. Le mandat du groupe de travail prévoyait plus précisément:

- 1 Le point sur les connaissances concernant le rôle de l'AF dans la prophylaxie des ATN
- 2 Intégration des travaux de l'IMSP de Zurich sur l'importance de l'AF dans la prévention de l'artériosclérose et du cancer
- 3 Résumé des données sur l'apport en AF en Suisse et rôle des facteurs génétiques dans les besoins en AF
- 4 Elaboration d'un ensemble de mesures en vue de la prévention du spina-bifida et des autres ATN en Suisse, en prenant en compte les expériences déjà faites à l'étranger ainsi que la documentation de l'IMSP de Zurich
- 5 Rédaction du rapport sur les résultats et les propositions à remettre à la CFA et à l'OFSP avant fin 2001

Le présent rapport reprend les résultats des analyses et des discussions du groupe de travail et présente ses conclusions concernant les mesures préconisées et les propositions.

Méthodologie

4 Méthodologie

4.1 Groupe de travail

Le groupe de travail a été constitué en novembre/décembre 2000 et a tenu sa première séance en janvier 2001.

Les membres (voir ch. 2) appartiennent aux milieux de la médecine, de la biochimie, des professions de la nutrition et de l'économie et se sont engagés à répondre à la question qui leur était soumise, c'est-à-dire la prophylaxie par l'acide folique.

Le groupe comprend des pédiatres, un gynécologue, un cardiologue, un médecin de médecine préventive, des nutritionnistes, des biochimistes, des professionnels de la transformation des céréales et des représentants des intérêts des consommateurs. Cinq membres font partie de la CFA.

4.2 Documentation

Le groupe de travail a eu à sa disposition les travaux précédents de la CFA et de l'OFSP et ceux du Dr M. Eichholzer, IMSP Zurich, réalisés dans le cadre du service Nutrition de l'OFSP et partiellement publiés. Par ordre de parution:

■ Vitamine und Schwangerschaft

Vitamin-A-Überdosierung bei Genuss von Leber;
Verhütung von Neuralrohrdefekten durch Folsäure.
O. Tönz, Schweiz Ärzte Z, 1992; 73: 1472–1475

■ Folsäure zur primären Verhütung von Neuralrohrdefekten

O. Tönz und J. Lüthy (Eidgenössische Ernährungskommission), Schweiz Ärzte Z, 1996; 77, 569 – 573, et Bulletin de l'OFSP du 29.4.1996

■ Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten

O. Tönz, J. Lüthy und O. Raunhardt, Schweiz Med Wochenschr 1996; 126, 177–187

■ Folsäureprophylaxe zur Verhütung von Neuralrohrdefekten

O. Tönz, Schweiz Apotheker Z, 1996; 134/6: 124–127

■ Folsäureprophylaxe, nicht nur zur Verhütung von Neuralrohrdefekten

O. Tönz, Monatsschr Kinderheilk, 1999; 147: 320–326 und Gyn 1999; 4: 272–279

■ Folic acid and Prevention of Spina Bifida

How is the Scientific Evidence Implemented in Various Countries.

L. Kötter-Spirgi, 1999; Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich

■ Folsäure in der Prävention von Spina bifida

Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden?

J. Hurst, 2000; Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich

■ Hohes präventiv-medizinisches Potential der Folsäure

O. Tönz, Schweiz Apotheker Z, 2000; 138/4: 103–105

■ Die präventiv-medizinische Bedeutung der Folsäure

O. Tönz, Zschr. Ganzheits Med, 2001; 13: 8–12

■ The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease

the epidemiological evidence.

M. Eichholzer, J. Lüthy, F. Gutzwiller, HB. Stähelin, Int J Vitam Nutr Res 2001; 71, 5–17

■ Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence

M. Eichholzer, J. Lüthy, U. Moser, B. Fowler, Swiss Med.Wkly 2001; 131: 539–549

■ **Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten**

Eichholzer M., rapport non publié, commandé par le service Nutrition de l'OFSP (crédit n° 00.000525), 2001

■ **Acide folique. Fakten zum Verbraucherschutz**

OFSP, août 2001. www.admin.ch/bag

■ **Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung**

M. Eichholzer, J. Lüthy, U. Moser, HB. Stähelin, F. Gutzwiller. Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91: 7–16

■ **Prävention der Spina bifida durch Folsäure**

Soll Getreidemehl auch mit den Vitaminen B₁₂ und B₆ angereichert werden?

M. Eichholzer, C. Weil, HB. Stähelin, U. Moser, J. Lüthy. Schweiz Zschr GanzheitsMedizin, 2002.

■ **Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäureprophylaxe**

Zum heutigen Stand des Wissens über ein modernes «Wundermittel».

O. Tönz, Schweiz Med Forum, 2002; 2: 303–310

Nous disposons du «Report on Health and Social Subjects Nr. 50» du Department of Health, Londres:

■ **Folic Acid and the Prevention of Disease**

Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy, 2000, London.

4.3 Méthode

Dans ses huit séances, le groupe de travail a débattu des questions faisant l'objet de son mandat, en se référant à la documentation mise à sa disposition; il a intégré de nouvelles publications et des aspects nouveaux dans la mesure de leur pertinence, et il a émis des propositions sur l'ensemble des mesures à prendre. Des spécialistes de l'OFSP ont été invités pour les discussions portant sur des points particuliers. Ce sont tout particulièrement MM. Adrian Kunz du service juridique et Patrick Fluri, responsable de l'impression de l'OFSP. La procès-verbaliste des séances était Mme Esther Frey.

Nous tenons à remercier tout spécialement le Dr M. Eichholzer, et le prof. O. Tönz pour leur très précieuse collaboration. Sans leurs vastes connaissances et leur expérience dans le domaine de l'investigation, le groupe de travail n'aurait pas été à même de s'acquitter de sa tâche dans des délais relativement aussi brefs.

4.4 Abréviations

ATN	Anomalie(s) du tube neural
AF	Acide folique
Hcy	Homocystéine
CFA	Commission fédérale de l'alimentation
ONutr	Ordonnance sur la valeur nutritive

Résultats

5 Résultats

5.1 Importance des folates et de l'acide folique et approvisionnement de la Suisse en acide folique

5.1.1 Folates et acide folique

On désigne par le terme générique de folates plusieurs (>100) complexes vitaminés biologiques ayant les caractères de l'acide folique. En français, ils portent le nom de vitamine B₉. On emploie aussi le terme de folacine.

Les folates se présentent sous forme de ptéroylglutamates et de ptéroylpolyglutamates (figure 1); cependant la proportion entre mono- et polyglutamates dans les différents aliments est très variable, et se situe autour de 50 : 50. Tandis que le monoglutamate est très bien absorbé (>90%) dans l'intestin, l'absorption des polyglutamates ne dépasse pas 20–30%. Il faut distinguer l'acide folique (synthétique) (acide ptéroylmonoglutamique = APG) et les folates naturels, principalement les folates 5-méthyl- ou 10-formyl. L'APG est la forme la plus stable de la vitamine, sa substance nucléique, thermostable, est absorbée presque à 100% dans l'intestin (Fowler 2001, Steegers 1995).

Les différences dans la composition et dans l'absorption des folates et de l'AF ont conduit dans la pratique du conseil nutritionnel au terme d'équivalents de l'AF.

**1 équivalent AF = 1 µg folate alimentaire
= 0,5 µg AF synthétique (galénique) (APG)
= 0,6 µg AF ajouté à l'alimentation (D-A-CH 2000)**

Les valeurs citées ci-dessus sont des données récentes qui résultent des nouvelles découvertes sur la résorption. Les folates désignent la totalité des folates d'origine alimentaire, les «folates libres» désignant le monoglutamate.

Il est clair que l'interprétation des études et des recommandations se complique si ces termes ne sont pas définis avec précision.

Les polyglutamates doivent être dissociés dans l'intestin avant de pouvoir être absorbés par les cellules intestinales. Le 5-méthyltetrahydrofolate (5-MTHF) est la forme d'AF majoritairement présente dans le plasma sanguin et dans les liquides du

corps. Il est transporté dans les cellules du corps par les protéines porteuses et les récepteurs. Le métabolisme de l'AF est étroitement lié à celui d'autres vitamines (B₁₂ – B₆) (Fowler 1998 et 2001, Steegers 1995).

5.1.1.1 Importance biologique de l'acide folique

L'importance de l'AF tient à sa fonction de coenzyme dans la synthèse des pyrimidines et des purines, substances de base pour la formation des acides nucléiques lors de la multiplication cellulaire (Czeizel 1995a). Le besoin en AF augmente lors d'une croissance rapide des tissus ou d'une accélération des multiplications. Une autre fonction importante de l'AF est la présence du groupe méthyl dans le cycle de la méthylation, dans lequel la méthionine et l'homocystéine sont des intermédiaires importants (figure 2). Les vitamines B₁₂ et B₆ interviennent également dans ces réactions – comme exposé ci-dessus. Une carence en AF, en vitamine B₁₂ ou en vitamine B₆ peut provoquer une augmentation du taux sanguin d'homocystéine, l'AF étant en l'occurrence le facteur déterminant.

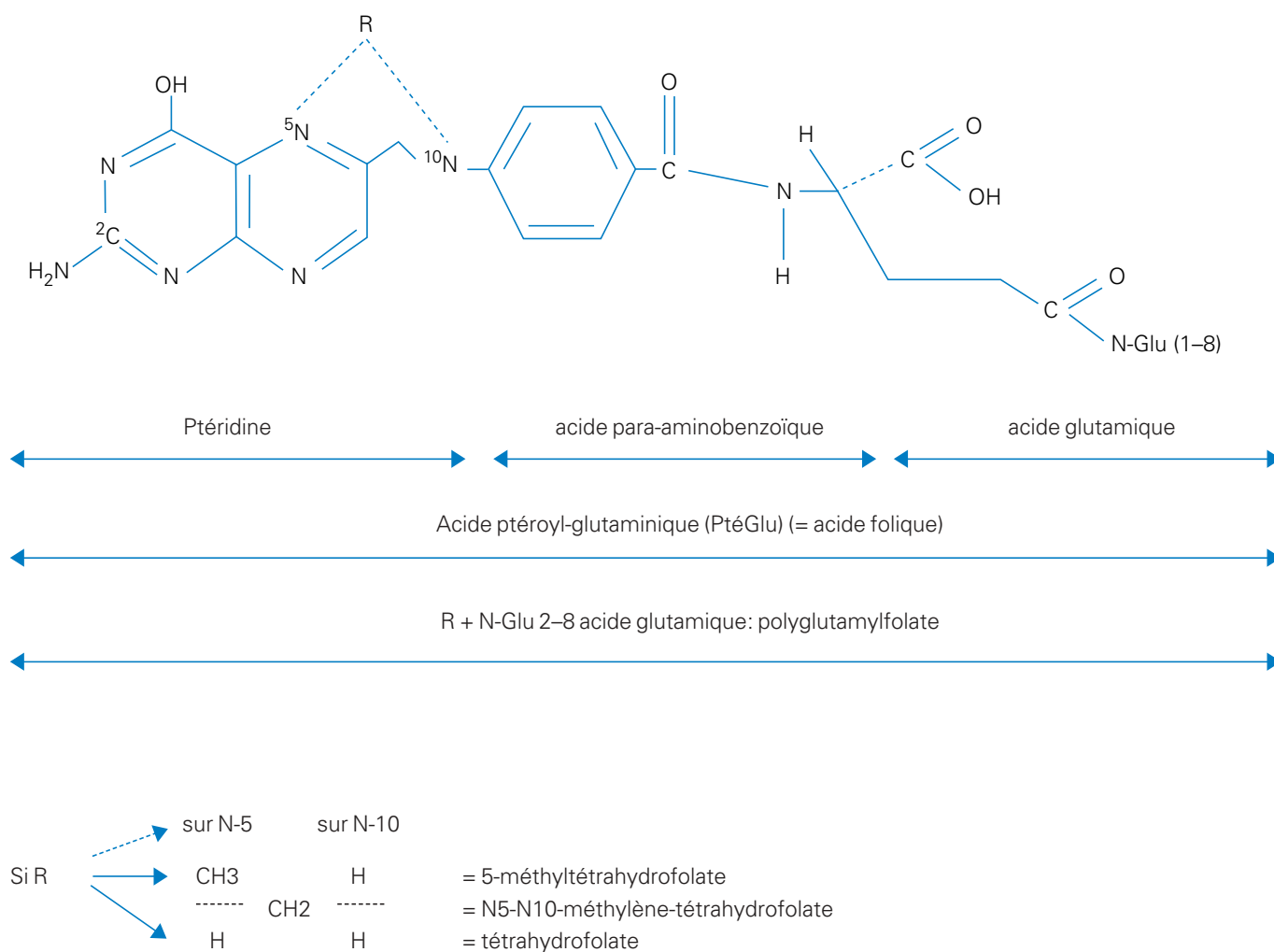
5.1.1.2 Carence en acide folique et carence en vitamine B₁₂

La carence en AF affecte surtout les cellules qui se multiplient rapidement, particulièrement les globules rouges et les globules blancs au cours des premières phases de leur production dans la moelle osseuse. Cette carence cause une macrocytose des globules rouges (division réduite) et une anémie. Les muqueuses sont aussi particulièrement concernées (brûlures de la langue) (Steegers 1995). Un statut en AF bas peut induire un risque élevé d'ATN, même si les valeurs du plasma sanguin et des érythrocytes sont encore dans les limites de la norme (Czeizel, 1992, Miels 1996).

La cause la plus fréquente de carence en AF est l'insuffisance des apports avec, comme conséquence biochimique, l'augmentation de l'homocystéine et la diminution de la méthionine. Les mêmes effets apparaissent à la suite d'une carence en vitamine B₁₂, ce qui souligne les liens étroits entre ces deux vitamines. La carence en vitamine B₁₂ se manifeste surtout dans les maladies auto-immunes avec formation d'anticorps contre les protéines porteuses des vitamines (facteur intrinsèque), ainsi que dans certaines maladies intestinales ou par suite d'un régime alimentaire mal équilibré, exclusivement végétal (régime

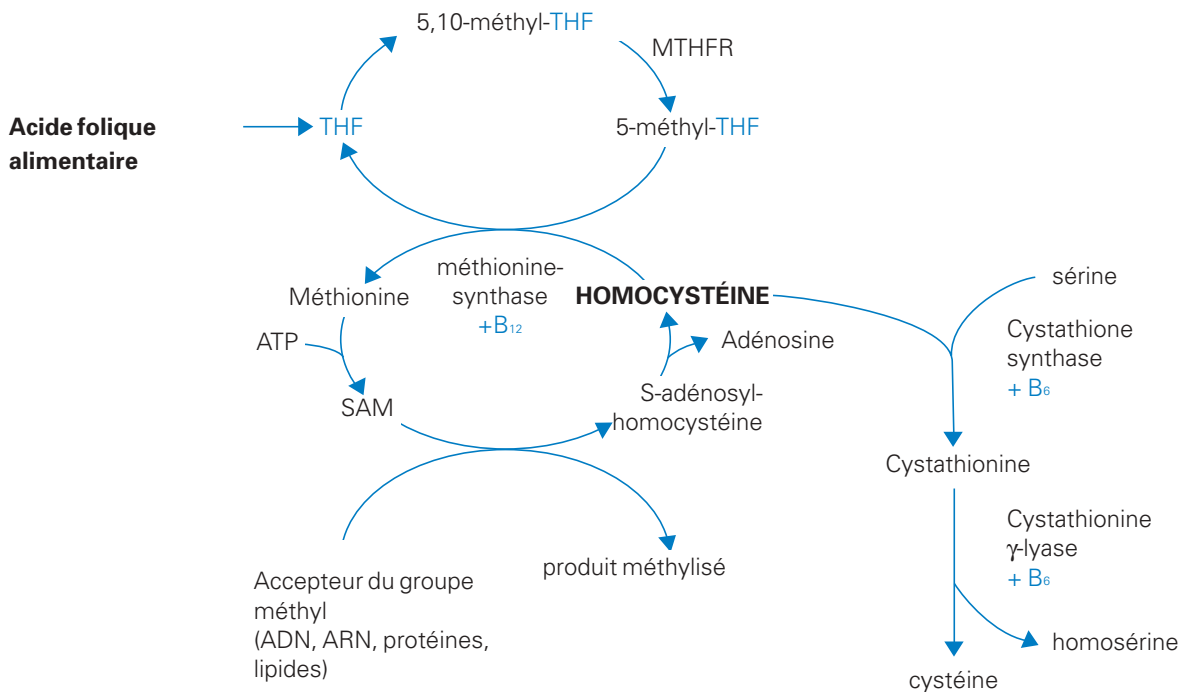
Figure 1

Structure de l'acide folique et des folates



D'après B. Fowler, 2001

Figure 2

Métabolisme de l'acide folique et de l'homocystéine

THF = tétrahydrofolate
 SAM = s-Adénosyl-méthionine
 MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase

D'après M.C. Koch, 1998

végétalien). Elle provoque une anémie mégalo-blastique, macrocytaire, dite anémie pernicieuse. La vitamine B₁₂ est un co-facteur obligatoire de l'enzyme méthionine synthase, qui transforme l'Hcy en méthionine (figure 2). A l'instar de la carence en AF, la carence en vitamine B₁₂ provoque une augmentation de l'Hcy et une réduction de la méthionine (Fowler 1998). L'effet de la carence en B₁₂ sur la formation du sang est fonction du métabolisme de l'AF et se traduit par une réduction de la synthèse de l'ADN. Ainsi, la gravité de l'anémie due à une carence en vitamine B₁₂ dépend du statut en AF. C'est pourquoi lorsque quelqu'un a une carence en vitamine B₁₂, l'anémie peut être corrigée et, de ce fait, la carence en vitamine B₁₂ est masquée et le diagnostic se trouve éventuellement retardé. Ce point est à prendre en considération quand il est question d'enrichir l'alimentation en AF (Eichholzer 2002b).

5.1.1.3 Besoins en acide folique

Pour établir les besoins en AF, il faut d'abord distinguer les valeurs concernant l'acide folique pur (synthétique) et les folates alimentaires (folates totaux).

L'apport journalier recommandé en «acide folique/folacine» est fixé dans l'annexe 1 de l'ordonnance sur la valeur nutritive du 26 juin 1995; il est de 200 µg, sans autre spécification. Les sociétés allemande (DGE) et autrichienne (ÖGE) pour l'alimentation ainsi que l'Association suisse pour l'alimentation (ASA) et la Société suisse pour la recherche sur l'alimentation (SGE) ont publié des recommandations détaillées (D-A-CH 2000).

Ces recommandations se trouvent résumées dans le tableau 1. Pour l'adulte, les besoins s'élèvent à 400 µg d'équivalent AF (correspondant à 200 µg APG). L'apport recommandé pour les femmes enceintes ou qui allaitent est de 600 µg d'équivalent AF. Les valeurs D-A-CH correspondent aussi aux recommandations hollandaises et aux nouvelles recommandations américaines de la National Academy of Science, USA, de 1998 (Eichholzer 2001d).

5.1.2 L'acide folique présent dans les aliments et l'approvisionnement en acide folique

5.1.2.1 L'acide folique présent dans les aliments

A l'origine, l'AF a été découvert dans les feuilles vertes des plantes (folium = feuille), qui sont relativement riches en AF. Les légumes et les fruits constituent à peu près 30% de la consom-

mation journalière (Müller 1995, Schaller 1996). Le tableau 2 donne des indications sur les denrées riches en AF. Le lait et les produits laitiers n'ont pas une teneur élevée en AF, qui, en revanche, est bien absorbé, car il se présente principalement sous forme de monoglutamates. La consommation journalière moyenne de lait et de produits laitiers étant en Suisse plus élevée que celle des légumes, il ne faut pas sous-estimer leur importance comme source d'AF. Les céréales sont également des denrées intéressantes qui constituent le 1/3 ou plus de l'apport en AF (Tönz 2002).

5.1.2.2 L'approvisionnement en acide folique

Les données sur l'approvisionnement en AF de la Suisse sont consignées dans les 3^{ème} et 4^{ème} rapports sur la nutrition, qui donnent les chiffres sur la consommation des denrées alimentaires. En 1985/87, la consommation* des folates se situait à 274 µg/jour par habitant et à 305 µg en 1994/95 (Sutter-Leuzinger 1998). Comparées aux nouvelles évaluations des besoins, ces valeurs sont à peine suffisantes, surtout si on prend en compte les destructions causées par la préparation des aliments.

Des études ont été effectuées dans les années 80 sur l'état de l'approvisionnement en AF des différentes collectivités suisses. On a constaté que le risque de déficit était élevé chez 34% des recrues et 17% des travailleurs étrangers. L'approvisionnement était plutôt meilleur dans les régions rurales, avec des différences régionales. Le risque de déficit était plus élevé chez les enfants et les femmes de Suisse orientale (TG et GR) qu'à Berne et dans le Valais (5–10% contre 2–3% chez les enfants et 10–19% contre 4–8% chez les femmes (Müller 1987).

Des études récentes sur des groupes particuliers de la population indiquent que l'approvisionnement n'est encore que partiellement suffisant. Les enfants et les jeunes vaudois n'ont pris en moyenne que 30% des 200 µg recommandés à l'époque (Cavadini 2001) et une étude sur les enfants de plusieurs cantons (TI, UR, AG, ZH) montre même que 26% des enfants n'atteignent 70% des doses recommandées que grâce à des denrées enrichies en AF (Pagano 1997). Chez les femmes célibataires de 25–35 ans résidant dans le canton de Zurich, la prise moyenne est de 127 µg (±36)/jour, donc bien inférieure aux recommandations (Jacob 2001). Sur 300 femmes enceintes (16–42 ans, 42% de primipares) qui étaient aux 2^{ème} et 3^{ème}

*

Consommation = production ± modification des stocks – exportations + importation par tête de population

Ces valeurs ne donnent pas d'indication sur l'approvisionnement nutritif individuel, mais elles permettent de dégager les tendances à long terme (4^{ème} rapport sur la nutrition en Suisse)

Tableau 1

Acide folique*Apport recommandé*

Age	Acide folique (folates alimentaires)		
	µg équivalents ¹ /jour	µg/MJ ² (concentration des substances nutritives)	
		m	f
Nourrissons			
0 à moins de 4 mois ³	60	30	32
4 à moins de 12 mois	80	27	28
Enfants			
1 à moins de 4 ans	200	43	45
4 à moins de 7 ans	300	47	52
7 à moins de 10 ans	300	38	42
10 à moins de 13 ans	400	43	47
13 à moins de 15 ans	400	36	43
Adolescents et adultes			
15 à moins de 19 ans ⁴	400	38	47
19 à moins de 25 ans ⁴	400	38	49
25 à moins de 51ans ⁴	400	39	51
51 à moins de 65 ans	400	43	54
65 ans et plus	400	48	58
Femmes enceintes ⁴	600		65
Femmes allaitant	600		56

¹ Calculé en fonction des composés folatiques assimilables se trouvant dans l'alimentation usuelle = équivalents folates (selon une nouvelle définition)² Calculé pour les jeunes et les adultes ayant une activité principalement sédentaire (indice PAL 1,4)³ Il s'agit ici d'une évaluation⁴ Pour éviter le risque d'une anomalie du tube neural, les femmes qui souhaitent avoir un enfant ou qui sont susceptibles d'en avoir devraient recevoir en plus 400 µg d'acide folique synthétique (= acide ptéroyl monoglutamique 7 PGA). Cet apport augmenté d'acide folique devrait intervenir au moins 4 semaines avant la conception et être maintenu tout au long du premier trimestre de la grossesse

D'après D-A-CH 2000

Tableau 2

Teneur en acide folique des aliments

Produits à l'état frais	Folates totaux µg/100 g	Monoglutamate Folates totaux (%)
Légumes		
Chou vert (chou frisé)	212	46,6
Choux de Bruxelles	179	44,2
Petits pois	159	32,1
Epinards	145	22,8
Mâche (rampon)	145	13,1
Choux-fleurs	125	27,0
Brocoli	111	52,3
Fruits		
Griottes	80	30,3
Fraises	65	62,6
Cerises	52	41,3
Raisins	43	79,1
Oranges	42	66,7
Pain, céréales		
Pain croustillant complet	62	73
Petit pain à la farine de blé	44	90
Pain complet	28	65
Pain de seigle et autres céréales	16	65
Viande, poisson, œufs		
Foie de bœuf	963	94
Rognon de bœuf	410	97
Foie de porc	136	15
Œuf entier	67	95
Poulet rôti	12	
Truite	12	
Fromages, lait		
Limbourg	88	~ 68
Camembert	36	~ 55
Séré	33	~ 75
Lait entier	32	~ 94

D'après H. Müller 1995

trimestres de leur grossesse, 11 – soit 4% – présentaient des valeurs sériques d'AF qui signalaient une carence. 63% des femmes prenaient chaque jour un supplément multivitaminé avec minéraux et AF. La teneur moyenne en AF de ces préparations était de 783 µg/jour, ce qui répond largement aux recommandations sur les besoins en AF pendant la grossesse (Hesse 2001). Par contre, ces quantités n'étaient pas prises au début de la grossesse, moment pourtant déterminant pour la prévention. Contrairement à d'autres pays, la Suisse ne recueille pas de données d'envergure sur l'apport en AF. Aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, au Danemark et en Allemagne, les données sont également insuffisantes (Eichholzer 2001d). D'après une étude irlandaise récente, l'apport est inadéquat chez 11% des femmes de 18–35 ans. Dans ce groupe d'âge, seules 2% des femmes atteignent les 600 µg prévus par les recommandations et sur les 14% des femmes supplémentées en AF, seules 1/4 atteignent les doses recommandées. A moins de prendre des suppléments, aucune femme n'atteint les 600 µg recommandés (O'Brien 2001). Il semble y avoir un clivage Nord-Sud en Europe concernant la consommation de folates. Les valeurs les plus élevées se rencontrent dans les pays méditerranéens, les plus basses dans les pays nordiques. Cette disparité tient vraisemblablement à une plus forte consommation de légumes riches en AF dans les pays du Sud.

En Suisse, la consommation des légumes n'est pas satisfaisante et reste en deçà des 3 portions de légumes et 2 portions de fruits qui sont recommandées. D'après la dernière étude sur les tendances alimentaires, 65% des personnes interrogées mangent des légumes, de la salade ou des jus de légumes tout au plus une fois par jour. Seules 28% des personnes consomment des légumes deux fois par jour et aucune plus de deux fois (Nestlé Nutrition 2000). En Autriche, on relève aussi une grande disparité entre les connaissances sur «l'alimentation saine» et la pratique au quotidien (Rust 2001).

5.1.2.3 Groupes à risque et facteurs de risque en cas d'apport insuffisant en acide folique

Par groupe à risque et facteur de risque lié à un déficit en AF, on entend les situations et les personnes qui, par suite d'une maladie ou d'une circonstance particulière, exposent ou sont exposées à un risque élevé d'ATN:

■ *Les femmes en âge de procréer (grossesse potentielle)*
Même avec un régime alimentaire délibérément riche en AF et/ou largement végétarien, la femme enceinte ne peut pas atteindre naturellement l'apport journalier recommandé de 600 µg de folates. De plus, 5–10% des femmes ont un risque élevé de déficit en AF, même en dehors de la grossesse (Tönz 1996). Chez les jeunes femmes soucieuses de leur poids dont le régime alimentaire n'est pas spécialement riche en AF, l'apport journalier reste bas. L'apport en début de grossesse est encore plus réduit. De même, les femmes qui refusent de prendre de l'APG parce que c'est un produit synthétique, donc «chimique», sont menacées de déficit folique. Comme souvent la grossesse n'est pas planifiée, (seules 50% des grossesses – ou un peu plus selon l'âge, le niveau de formation et le statut social – sont planifiées), il n'est pas possible de mettre en place une prophylaxie ciblée (Tönz 1996c).

■ *Etrangères/émigrées*

Le message passe encore plus difficilement, du fait des différences de langues et de cultures. Les étrangères représentent 22% des femmes de 15 à 44 ans vivant en Suisse et 33% des naissances sont de mères étrangères (Hurst 2000). Il n'existe pratiquement pas d'études en Suisse sur les habitudes alimentaires de ce groupe de population. Certaines de ces femmes refusent les denrées disponibles en Suisse pour des questions de goût et, tant qu'elles ne sont pas mieux informées, leur régime alimentaire reste mal équilibré. L'importance de l'AF est à peine connue. Les informations données aux étrangères doivent donc être adaptées linguistiquement et culturellement.

■ *Milieu social*

Les personnes qui sont en bas de l'échelle sociale et qui vivent dans un environnement défavorisé (formation et revenus) ont des connaissances sur la nutrition et des habitudes alimentaires qui, très souvent, génèrent un déficit en AF. C'est ce que montrent les études anglaises sur les ATN, dont l'incidence est deux fois plus élevée dans les milieux défavorisés que dans les classes aisées (Smithells 1976).

■ *Les femmes qui fument*

Les femmes qui fument ont besoin d'un surplus d'AF pour normaliser leur taux d'Hcy.

■ *Risques liés à des maladies*

Certaines maladies intestinales, certains troubles congénitaux du métabolisme de l'AF peuvent occasionner un déficit en AF. Par ailleurs, certains traitements (substances cytotoxiques pour les maladies malignes, anti-épileptiques, dialyse) augmentent les besoins.

■ *Facteurs génétiques*

Le métabolisme de l'AF comporte des réactions chimiques complexes. Au sein d'une population, les polymorphismes génétiques peuvent affecter différemment ces réactions, conduisant à des besoins différents, pour une activité maximale des enzymes dépendant de l'AF. Cela a été constaté pour le polymorphisme de la position 677 de la méthyltétrahydrofolate réductase (RMTHF), appelée variante C677T, qui sous sa forme homozygote est relativement fréquente dans la population normale. A Bâle, par exemple, on l'a dépistée chez 16% de la population (Todesco 1999, Fowler 2002).

Il existe aussi une variante génétique de la méthioninesynthase réductase (MTRR, A66G). Cette enzyme maintient la méthioninesynthase réductase, B₁₂ dépendante, sous une forme active, favorisant la reméthylation de l'Hcy en méthionine. Chez les homozygotes de cette variante, le risque du syndrome de Down est particulièrement élevé (Moyers 2001).

■ *Différences géographiques*

Comme déjà mentionné, il semble y avoir un clivage Nord-Sud et en partie aussi Ouest-Est dans l'approvisionnement en AF, vraisemblablement lié à l'alimentation et à la consommation de légumes. En Suisse, les données sont trop insuffisantes pour qu'il soit possible de se prononcer valablement.

5.2 L'acide folique et les anomalies du tube neural et autres malformations

5.2.1 *Tableau clinique des ATN*

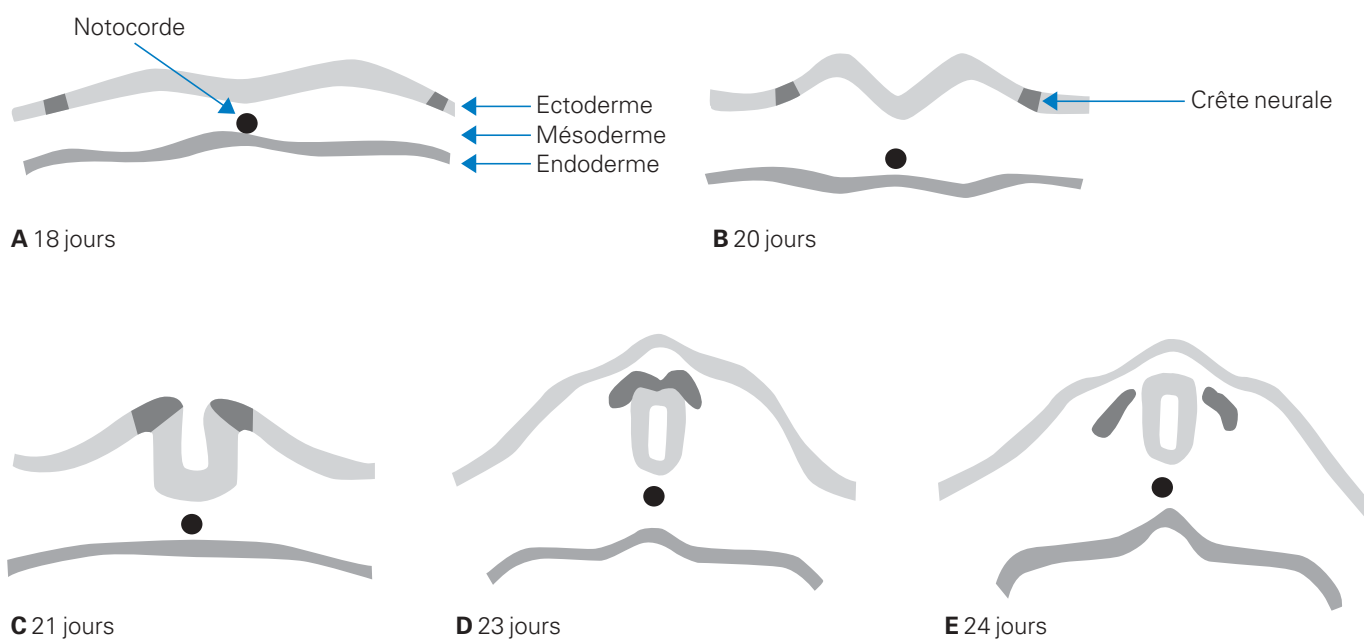
Les anomalies du tube neural (ATN) proviennent de la fermeture incomplète du tube neural au cours des 28 jours qui suivent la conception (figure 3). Les ATN sont des malformations hétérogènes, qui se manifestent essentiellement sous forme de spina-bifida (méningocèle, myéломéningocèle) ou d'anencéphalie. Quelque 20% des enfants atteints d'une ATN présentent également d'autres malformations (Tönz 1996c, Eichholzer 2001d). Les enfants atteints d'anencéphalie sont mort-nés ou meurent dans les jours qui suivent la naissance. Par contre, les enfants atteints d'un spina-bifida sont de plus en plus nombreux à survivre, principalement grâce à des mesures médicales et chirurgicales. La plupart sont handicapés à vie. Le tableau clinique comprend, outre la paralysie des extrémités inférieures, l'incontinence d'urine et des selles. Le coût du traitement et du suivi médical est la plupart du temps très élevé, en moyenne un million de francs par enfant (Tönz 1996c). Aux Etats-Unis, le suivi médical est tout aussi coûteux (Rieder 1994). Les recherches en vue d'un traitement chirurgical intra-utérin des ATN n'ont pas encore donné suffisamment de résultats pour qu'il soit possible d'évaluer l'évolution ou le pronostic neurologique à long terme de la morbidité de la mère et du fœtus (Botto 1999).

5.2.2 *Fréquence des ATN et risque de pathologies*

L'incidence des ATN varie d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre. Très élevée dans la Chine du Nord et l'Amérique du Sud, moyenne en Australie, aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et en Espagne (Botto 1999), l'incidence oscille dans l'ensemble entre <1‰ et 5‰. Comparée aux autres pays, la Suisse est un pays à risque faible. Les statistiques de l'Université de Lausanne montrent que 70% des cas d'ATN ont été découverts par un dépistage intra-utérin précoce et ont donné lieu à un avortement (Paccaud, communication personnelle). Chaque année, quelque 20 enfants naissent avec une ATN. Si l'on ajoute à ce chiffre les 60 fœtus qui sont avortés après un diagnostic prénatal, il y a donc au total 80 ATN en Suisse chaque année, soit 1‰ des 80 000 naissances enregistrées annuellement.

Figure 3

Développement du tube neural, localisation des anomalies du tube neural et cliché d'un spina-bifida



Anencéphalie



Spina-bifida

*D'après Developmental Neurology
Juriloff D.M. 2000 and Vitamin Info 1998
Photo: Kinderspital Luzern (O. Tönz)*

Tableau 3

Nombre des nouveau-nés présentant une ATN dans les cliniques de chirurgie pédiatrique 1998–2000

Nouveau-nés présentant une ATN (sans les cas d'anencéphalie), soignés dans les cliniques suisses de chirurgie pédiatrique entre 1998 et 2000

	Zurich	Genève	Lucerne	Berne	St-Gall	Lausanne	Bâle	Total
1998	3	0	0	5	2	2	0	12
1999	3	1	3	1	3	0	3	14
2000	6	2	1	1	3	3	1	17
	12	3	4	7	8	5	4	43

D'après Büttiker V. 2000

Le tableau 3 montre la répartition des nouveau-nés avec ATN (sans anencéphalie) soignés ces 3 dernières années dans les cliniques suisses de chirurgie pédiatrique. Il confirme les données présentées ci-dessus et indique les variations enregistrées, sachant toutefois que la plupart des enfants atteints d'anencéphalie ne sont pas traités dans ces centres. Les chiffres font clairement ressortir la portée relative des efforts déployés jusqu'à présent en vue de la prévention des ATN par l'AF.

Le risque de récurrence des ATN dans une famille et dans la parenté est quelque peu plus élevé. Après la naissance d'un enfant atteint d'ATN, le risque est de 3–5% pour l'enfant suivant et monte à 9% après 2 cas d'ATN ou plus. 95% des enfants à ATN sont des premiers nés et 70% sont les aînés d'une fratrie (Tönz 1996c). Outre l'incidence familiale, la race et l'appartenance ethnique sont à compter parmi les facteurs de risque. Aux USA, le taux est plus élevé chez les Blancs d'origine hispanique que chez les Noirs et les autres Blancs et il est plus élevé chez les Irlandais que chez les Norvégiens.

5.2.3 Folate et ATN

5.2.3.1 Les folates, responsables d'ATN

Des études conduites sur les migrations, les variations saisonnières et les épisodes épidémiques après une disette ou une mauvaise récolte de pommes de terre indiquent que des facteurs environnementaux et alimentaires interviennent dans la

survenue d'une ATN. De nombreux facteurs ont été mis en cause (p. ex. adiposité, diabète, anti-épileptiques, fièvre, expositions professionnelles), mais rien de probant n'a été avancé. Les études faites à Liverpool dans les années 60 sont les premières à avoir signalé un lien entre l'ATN et les vitamines, et plus spécialement avec l'acide folique (Hibbard 1965, Coma 2000).

Aujourd'hui, il est établi qu'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique peut réduire considérablement le nombre des ATN (Czeizel 1992 et 1995, Eichholzer 2001d, Rieder 1994, Tönz 1996a–c). Néanmoins, la pathogenèse de la malformation est encore tout sauf claire. Dans un certain nombre d'études, le taux sérique de l'AF maternel est à peine diminué et il ne s'agit pas, à proprement parler, d'une carence en AF. On est donc plutôt en présence d'un trouble du métabolisme de l'AF de ces mères, qui peut être pallié par un apport élevé en AF. On pense que l'enzyme méthionine synthase pourrait être à l'origine de ce dysfonctionnement. Le remède est la reméthylation de l'Hcy en méthionine (figure 2). Cette enzyme a aussi besoin de la vitamine B₁₂ comme co-facteur. Les mères d'enfants atteints d'ATN enregistrent des valeurs moyennes d'Hcy sérique élevées et en même temps des valeurs basses de vitamine B₁₂. L'AF et la vitamine B₁₂ sont en soi des facteurs de risque pour les ATN (Kirke 1993). C'est pourquoi l'administration simultanée de vitamine B₁₂ et d'AF est discutée.

5.2.3.2 Statut folique maternel et ATN

La concentration des folates érythrocytaires (CFE) est un marqueur pour l'approvisionnement en AF à long terme. Dans trois études comprenant des prises de sang pendant la grossesse, la CFE était plus basse chez les femmes qui allaient mettre au monde un enfant ou un fœtus atteint d'une ATN que chez celles qui allaient accoucher d'un enfant normal (Kirke 1992, Laurence 1982, Smithells 1983). Dans une étude de cas témoins irlandaise, les auteurs ont mis en corrélation les valeurs de la CFE au cours de la 15^{ème} semaine de grossesse et le risque d'ATN et ils ont obtenu les résultats suivants: pour les valeurs inférieures à 150 µg/l, le risque était de 6,6 pour 1000 naissances et il s'établissait encore à 0,8/1000 pour les valeurs inférieures à 400 µg/l. Si le taux moyen de la CFE était porté à >400 µg/l chez les femmes enceintes, le risque d'ATN tombait de 1,9 à 0,8 pour 1000 naissances, soit une baisse de presque 60% (Daly 1995). Cependant, l'étude s'étant faite sur un groupe à risque de la population irlandaise, ces résultats ne sont pas applicables à tous les pays.

Dans une étude randomisée avec contrôle placebo, des femmes ont été supplémentées en AF à raison de 0, 100, 200 et 400 µg/jour (Daly 1997). À la fin de l'expérience, la CFE était normale chez toutes les femmes (médiane 327 µg/l). La prise médiane s'élevait à +67 µg/l pour 100 µg AF/jour, +130 µg pour 200 et +200 µg/l pour 400 µg d'AF. Chez toutes les femmes, ce dernier dosage avait fait monter la CFE à plus de 400 µg/l. Les auteurs ont ensuite calculé qu'un apport en AF de 400 µg pouvait induire une réduction du risque d'ATN de 47% contre 41% avec 200 µg et 22% avec 100 µg d'AF. Dans une étude clinique randomisée s'étendant sur un mois, ce même groupe a investigué 62 femmes saines de 17 à 40 ans, pour voir l'effet qu'avait sur la CFE une supplémentation en folates alimentaires (400 µg/jour), des denrées alimentaires enrichies en AF (400 µg supplémentaires par jour), un régime alimentaire riche en folates (400 µg/jour) et les seules recommandations nutritionnelles (Cuskelly 1996). On a enregistré une amélioration significative des valeurs de la CFE chez les femmes qui prenaient des suppléments d'AF ou des aliments enrichis en AF, mais non chez celles qui avaient reçu une alimentation riche en folates ou qui se contentaient de suivre les recommandations nutritionnelles du moment.

Les valeurs sériques d'AF dépendant étroitement des apports alimentaires immédiats, elles ne donnent pas un tableau aussi global que la CFE. Mais une méta-analyse de toutes les études sur l'AF sérique a cependant révélé un lien entre un faible taux sanguin d'AF et le risque d'ATN (Wald 1995).

5.2.3.3 Acide folique et risque d'ATN

De nombreuses études ont établi un lien entre les folates et le risque d'ATN. Nous mettrons cependant à part les études de cas témoins qui comparent les cas pathologiques et les cas non pathologiques. Même si ces études sont faites sur une période très courte, certaines carences subissent des distorsions. De même, les études d'observation collectent des informations antérieures à l'apparition d'une maladie. Dans ces deux types d'étude, les biais, – ou «confounding factors», – ne peuvent pas être totalement exclus.

Les études les plus sûres sont les études d'intervention randomisées, avec répartition aléatoire entre groupe placebo et groupe bénéficiant du traitement. Elles fournissent également la meilleure preuve de causalité. Les études de cas témoins et d'observation, qui donnent des résultats constants, peuvent également renforcer la valeur probante du lien causal (Eichholzer 2001d). Les tableaux 4 et 5 résument les études sur l'AF et le risque d'ATN, réparties en études d'intervention, d'observation et de cas témoins (tableau 4) et études d'intervention pour la prévention primaire et secondaire (tableau 5).

Dans 4 des 5 études de cas témoins, il a été constaté une réduction du risque variant entre 35 et 75% (Mulinaire 1988, Bower 1989, Werler 1993, Shaw 1995a). L'acide folique a été administré dans la phase périconceptionnelle, sous forme de complexes multivitaminés, dosés à 0,36–0,8 mg. Seul Mills n'a pas constaté de réduction de risque dans son étude (Mills 1989). Dans l'étude de cohorte prospective de Milunsky, les femmes interrogées, qui en étaient à la 16^{ème} semaine de leur grossesse, ont consommé en début de grossesse une préparation vitaminée avec ou sans AF. Seul un traitement administré au cours des 6 premières semaines a amené une réduction de risque de 70%. Les traitements sans AF ou avec AF administré après la 7^{ème} semaine n'ont pas entraîné de réduction de risque (Milunsky 1989).

La seule étude d'intervention de prévention primaire randomisée, en double aveugle, multicentrique et avec témoins (tableau 5) a été effectuée par Czeizel en Hongrie. Elle portait

Tableau 4

Etudes d'observation (prospectives)

Auteur, année pays, publication	Plan d'étude	Groupes	Résultats ATN/n	‰	Risque relatif (95 % CI)
Milunsky A, 1989 USA: Nouvelle- Angleterre (Boston) JAMA: 262; 2847	Etude de cohortes, prospective, auprès de 22 800 femmes enceintes, au cours de la 16 ^e semaine de grossesse, portant sur leur consommation de préparations multivitaminées (MV)	A: pas de vitamines B: AF 0,1 à 1,0 mg + MV. C: MV sans AF	A: 11 / 3175 B: 10 / 10713 C: 3 / 925	3,5 0,9 3,2	0,29 sign. (0,11 à 0,63)

Etudes de cas/témoins (rétrospectives*)

Auteur, année pays, publication	Plan d'étude	Sujets / Témoins	Risque relatif OR (95 % CI)
Mulinaire J, 1988 Atlanta USA JAMA: 260; 3141	Cas / témoins	S: 347 enfants avec ATN T: 2829 enfants sains	0,40 sign. (0,25–0,63)
Bower C, 1989 Australie occidentale Med J Austr: 150; 613	Cas / témoins	S: 77 enfants avec ATN T: 154 enfants sains	0,25 sign. (0,14–0,62)
Mills JL, 1989 USA: Californie et Illinois NEJM: 321; 430	Cas / témoins	S: 571 enfants avec ATN T: 546 autres malformations 573 enfants sains	0,95 n.s. (0,78–1,14)
Werler MM, 1993 Boston, Philadelphie Toronto JAMA: 269; 1257	Cas / témoins	S: 436 enfants avec ATN T: 2600 autres malformations	0,30 sign. (0,10–0,60)
Shaw GM, 1995 Californian Epidemiology: 6; 219	Cas / témoins	S: 549 enfants avec ATN T: 540 enfants sains	0,65^{†)} sign. (0,45–0,94)

* Enquête auprès de mères peu de temps ou un certain temps après la naissance de leur enfant (ou après une interruption de grossesse) sur leur consommation périconceptionnelle de préparations multivitaminées incluant l'acide folique.

D'après O. Tönz 2001

Tableau 5

Etudes d'intervention avec de l'acide folique*Prévention primaire*

Auteur, année pays, publication	Plan d'étude	Sujets / Témoins	Résultats ATN / n	‰ %	Risque relatif (95 % CI)
Czeizel AE, 1992 Hongrie NEJM: 327; 1832	Randomisée/témoins/aveugle 7540 femmes 4753 femmes enceintes	S: 0,8 mg AF + MV + OE T: seulement OE	S: 0/2104 T: 6/2052	0‰ 2,9	0 ^{*)} sign. (0,0–0,91)
Berry RJ, 1999 Chine	Etude de population Non random. / témoins	S: 0,4 mg AF T: néant	S: 102/130'142 T: 173/117'689	0,78 1,47	0,53 sign. (0,42–0,68)
<i>Chine du Nord:</i>	<i>(fréquence élevée)</i>		S: 13/13'012 T: 16/3'318	1,0 4,8	0,21 sign. (0,1–0,43)
<i>Chine du Sud:</i>	<i>(fréquence faible)</i>		S: 34/58'638 T: 28/28'265	0,6 1,0	0,59 sign. (0,36–0,97)
NEJM: 341; 1485					

Prévention secondaire

Laurence KM, 1981 Pays de Galle GB BMJ: 282; 1509	random./témoins/ aveugle	S: 4 mg AF T: placebo	S: 2 / 60 T: 4 / 51	3,3 % 7,8	0,42 n.s. (0,10–2,67)
Smithells RW, 1983 Yorkshire/Angleterre Lancet: 1983 i; 1027	non random./témoins/ multicentrique au Royaume-Uni	S: 0,36 mg AF + MV T: néant	S: 3 / 568 T: 24 / 519	0,53 4,7	0,11 sign. (0,03–0,38)
Vergel RG, 1990 Cuba Diagn prénat: 10; 149	Non random./témoins	S: 5 mg AF T: néant	S: 0 / 81 T: 4 / 114	0 3,5	0 ^{*)} n.s. (0,0–2,22)
Etude MRC, 1991 Londres/Europe Lancet: 338; 131	random./témoins/ aveugle multicentrique dans 7 pays	A: 4 mg AF B: 4 mg AF + MV C: placebo D: MV	A: 2 / 296 B: 4 / 295 C: 13 / 300 D: 8 / 302	1,01 3,5	0,28 sign. (0,12–0,71)
Kirke PN, 1992 Irlande Arch Dis Childh: 67; 1442	part. random./témoins/ aveugle interrompue prématurément	F: 0,36 mg AF FM: 0,36 mg AF + MV M: MV sans AF T: n.rand. néant	F: 0 / 85 FM: 0 / 87 M: 1 / 89 T: 3 / 103	0 0 1,12 2,9	0 ^{*)} n.s. (0,0–1,36)
Total:			+ AF 11 / 1474 – AF 57 / 1478	0,75% 3,86%	0,19 sign. (0,10–0,37)

Abréviations:
S: sujets (avec AF), T: témoins (sans AF); n.s. non significatif
AF: acide folique; MV: multivitamines; OE: oligo-éléments
*) : Odds ratio

D'après O. Tönz 2001

sur 4753 femmes. Une préparation de sels minéraux multivitaminés contenant 0,8 mg d'acide folique a été comparée à une préparation à base d'oligo-éléments. La réduction du risque s'est élevée à 100%. Czeizel a également constaté que les autres malformations étaient nettement plus rares (Czeizel 1992). Dans le nord de la Chine, où l'incidence des ATN est élevée, la supplémentation avec 0,4 mg d'AF a amené une réduction de 79% contre 41% dans le sud de la Chine où l'incidence des ATN est nettement plus basse (Berry 1999).

Les études d'intervention de prophylaxie secondaire avec 4 mg d'AF ont également réduit le risque de 60 à 100% (tableau 5). L'étude d'intervention multicentrique MRC a investigué la récurrence des ATN dans 7 pays. Chez les femmes ayant pris de l'AF dans la phase périconceptionnelle à raison de 4 mg/jour avec ou sans multivitaminés, on a observé une réduction de risque de 72% par rapport au groupe placebo. Au contraire, dans le groupe des femmes supplémentées en multivitaminés sans AF, aucune réduction significative n'a été observée (Etude MRC 1991). Smithells a conduit en 1983 une étude d'intervention non randomisée, dans laquelle il a donné un complexe multivitaminé avec 360 µg d'AF à des femmes ayant déjà donné naissance à un enfant atteint d'une ATN. Chez celles qui ont pris la préparation multivitaminée en début de grossesse, le risque d'avoir un autre enfant atteint d'ATN était de 86% inférieur à celui des femmes non supplémentées (Smithells 1983). Mais l'AF, même fortement dosé, ne paraissait pas pouvoir prévenir tous les cas d'ATN. Cela peut tenir au fait que les ATN constituent un groupe de malformations hétérogènes ayant des étiologies et des pathogenèses différentes. A noter cependant que la prévention secondaire des ATN avec 4 mg d'AF étant une mesure individuelle prescrite sous contrôle médical, il n'en sera plus question ici.

5.2.3.4 Acide folique et autres malformations

De même que les études d'intervention sur la prévention des ATN, les études épidémiologiques ont apporté des informations suggérant qu'une administration périconceptionnelle de multivitaminés avec AF pouvait également prévenir d'autres malformations. Dans son étude hongroise, Czeizel a trouvé un nombre nettement moindre de malformations majeures chez les enfants dont la mère avait été supplémentée en multivitaminés pendant la grossesse que chez ceux dont la mère était dans le groupe placebo. Les contrôles médicaux ont décelé chez 3713 nourrissons de 8 mois 14,7 malformations pour 1000 nais-

sances dans le groupe supplémenté, contre 28,3 dans le groupe placebo, ce qui correspond à un risque relatif de 1,8 (Czeizel 1993a et b). Le tableau 6 résume les études sur les autres malformations (Butterworth 1996). Elles sont discutées ci-dessous selon l'organe atteint.

A noter également que les malformations observées chez les mères traitées avec les antagonistes de l'AF sont identiques aux malformations pouvant être prévenues par l'AF (Hernandez-Diaz 2000).

5.2.3.4.1 Fente palatine et labiale

C'est dans la deuxième moitié des années 50 qu'ont paru les premières études d'intervention pour la prévention de la récurrence de la fente labiale avec ou sans fente gingivale par supplémentation en multivitaminés. Ces études n'étaient ni contrôlées avec des placebo ni faites en double aveugle, mais elles ont cependant toutes montré qu'une supplémentation en AF à haute dose et avec des multivitaminés réduisait la récurrence de ces malformations lors d'une grossesse à risque. En 1995, Tolarova et al. ont publié les résultats d'une étude d'intervention portant sur 221 grossesses où la mère, le père ou un précédent enfant avait eu une fente labiale +/- fente gingivale. En plus d'un complexe multivitaminé avec les valeurs RDA approximatives pour toutes les vitamines, les mères ont été supplémentées avec 10 mg d'acide folique par jour, au moins 2 mois avant la conception et 3 mois après. Le groupe comparatif se composait de 1901 femmes à risque, qui ne furent pas supplémentées et qui devaient accoucher au cours de l'étude. La supplémentation a amené une réduction de 65% du taux de récurrence des fentes labiales +/- fente gingivale.

Par contre, Czeizel constate qu'une supplémentation périconceptionnelle en multivitaminés contenant 0,8 mg d'AF n'a pas d'influence sur l'apparition de cette malformation (Czeizel 1992). Inversement, dans une étude de cas témoins, Shaw a montré que l'administration de multivitaminés contenant de l'AF avant la conception et pendant les premières semaines de la grossesse amène une réduction de 50% du risque de fente labiale isolée +/- fente gingivale, quand celle-ci est la seule malformation du nouveau-né. Pour les autres fentes, le risque n'est pas réduit (Shaw 1995b). Dans une autre étude de cas témoins, 4 mg d'acide folique pris dans la phase périconceptionnelle a amené une réduction significative des fentes labiales isolées +/- fente gingivale (Czeizel 1993a). Cela indiquerait que, chez

Tableau 6

Multivitaminés et réduction du risque d'anomalies congénitales autres que les ATN

Année	Référence	Etude ¹	Anomalies congénitales	RR-multivitamines vs. témoins (CI)
1984	Biale & Lewenthal	I	Total chez mères épileptiques	$P < 0.05$
1994	Czeizel et al	I	Total	0.48 (0.34–0.68)
1994	Czeizel et al	I	Voies urinaires	0.22 (0.05–0.99)
1995	Li et al	E	Voies urinaires	0.15 (0.05–0.43)
1994	Czeizel et al	I	Cardio-vasculaires	0.48 (0.23–1.03)
1994	Shaw et al	E	Cardio-vasculaires	0.65 (0.44–0.96)
1995	Botto et al	E	Cardio-vasculaires	0.42 (0.20–0.89)
1993	Czeizel	I	Fente labiale ± fente palatine	NS ²
1995	Shaw et al	E	Fente labiale – isolée	0.50 (0.37–0.68)
1995	Tolarova & Harris	I	Fente labiale ± fente palatine	0.35 ($P=0.03$)
1994	Czeizel et al	E	Fente labiale ± fente palatine	$P < 0.05$
1994	Czeizel et al	I	Réduction des membres	NS ²
1994	Shaw et al	E	Réduction des membres	0.65 (0.43–0.99)

¹ I = d'intervention; E = épidémiologique;² NS = non significatif*D'après Butterworth C.E. 1996*

l'embryon, les parties médianes du visage proviennent de la crête neurale, constituée de tissus semblables à ceux qui sont en cause dans les ATN.

5.2.3.4.2 Malformations cardiaques congénitales

Dans son étude de prévention, Czeizel a constaté que, comparés au groupe placebo, les enfants dont les mères avaient été supplémentées en multivitamines pendant la période périconceptionnelle enregistraient une réduction de 52 % des anomalies cardio-vasculaires congénitales. Mais les résultats étaient à la limite de la signification statistique ($RR = 0,4895$ $CI = 0,23 - 1,03$) (Czeizel 1992). Une deuxième étude de Czeizel allait montrer par la suite que la réduction des anomalies cardiaques était en fait nettement plus significative que pour les ATN (citée par Moyers 2001). Dans une analyse de cas témoins des données du «Birth Defect Monitoring Program» californien de 1987–1988, Shaw a constaté une réduction de 35 % du risque de malformation des gros vaisseaux chez les enfants dont la mère avait pris des multivitaminés avec AF pendant la phase périconceptionnelle, comparativement aux femmes non supplémentées (Shaw 1994). Dans une deuxième étude de cas témoins du Centre for Disease Control (CDC) d'Atlanta, faites sur 12 années (1968–1980), il a été constaté une réduction de 40 % des malformations des gros vaisseaux après une supplémentation multivitaminée pendant la phase périconceptionnelle. Pour les malformations vasculaires isolées, le risque était réduit d'environ 32 % (Botto 1995). L'étude des nourrissons de Baltimore-Washington a fait ressortir que des prises supérieures à 245 µg de folates induisaient une diminution graduelle du risque d'anomalies cardiaques (Scanlon 1998).

5.2.3.4.3 Malformations des voies urinaires

Dans son étude d'intervention de prévention primaire des ATN, Czeizel signale que – comparé au groupe placebo – le groupe supplémenté a vu le risque de malformations des voies urinaires diminuer d'environ 78 % (Czeizel 1993a). Dans une étude de cas témoins rétrospective, Li et al. ont prouvé l'existence du lien entre l'administration d'un complexe multivitaminé pendant la phase périconceptionnelle et le risque de malformation fœtale des voies urinaires (Li 1995). 118 cas du Birth Defect Register de l'Etat de Washington (1990–1991) ont été comparés à 369 cas témoins sans malformations. Chez les mères qui avaient pris des multivitaminés pendant la période périconceptionnelle,

le risque était réduit de quelque 83 % pendant la grossesse. A la différence du tube neural, les voies urinaires poursuivent leur maturation et leur développement pendant toute la grossesse et elles sont donc plus longtemps sous l'influence de l'acide folique. Li et al. ont également observé une tendance à la réduction des malformations des voies urinaires lorsque les mères avaient pris le complexe multivitaminé à partir du 2^{ème} trimestre (Li 1995).

5.2.3.4.4 Autres malformations organiques

Dans l'étude hongroise, Czeizel fait également état d'une réduction, cependant non significative, des malformations des membres (Czeizel 1995b). Au contraire, dans une étude de cas témoins, Shaw a trouvé une diminution significative (35 %) du nombre de nouveau-nés dépourvu d'un membre, lorsque la mère a pris de l'AF dans la phase périconceptionnelle (Shaw 1994). Récemment, on a aussi constaté qu'une prise journalière de 400 µg d'acide folique dans la phase périconceptionnelle réduit le risque de non-perforation de l'anus (Myers 2001).

5.2.3.4.5 Acide folique et syndrome de Down

Le syndrome de Down ou trisomie 21 (appelé autrefois mongolisme) est le trouble chromosomique le plus fréquent chez l'homme, lié à un chromosome 21 excédentaire. L'incidence est de 1 sur 800 nouveau-nés vivants et, augmentant avec l'âge de la mère, elle atteint 1 sur 370 après 35 ans. Les malformations cardiaques congénitales sont présentes dans 40 % des cas de syndromes de Down (Moyers 2001). La cause la plus fréquente du syndrome de Down est une non-disjonction chromosomique. Le statut folique pourrait ainsi jouer un rôle dans la mesure où une hypométhylation de l'ADN (fig. 2) dans les régions des centromères favorise une non-disjonction (Moyers 2001). Dans l'étude hongroise, 2 enfants du groupe vitaminé présentaient un syndrome de Down, contre 5 dans le groupe témoin (Czeizel 1993a). Les investigations chez les mères d'enfants trisomiques ont décelé des valeurs d'Hcy significativement plus élevées que dans le groupe témoin. Il s'avéra également que les mères ayant des variantes de méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHR) et de la méthioninesynthase réductase (MTRR) présentent un risque élevé du syndrome de Down (Hobbs 2000). Comme la non-disjonction se produit dès la méiose I ou II, c'est-à-dire dans la gamétogenèse, la supplémentation en acide folique revêt une importance particulière.

Malgré ces découvertes intéressantes et à prendre au sérieux, les liens entre acide folique et syndrome de Down ne sont pas encore définitivement établis.

5.2.3.5 Statut folique maternel – leucémies et tumeurs du cerveau infantiles

Une étude publiée récemment en Australie occidentale a investigué chez les mères les causes des leucémies infantiles. Elle montre que les enfants dont la mère a pris de l'AF pendant la grossesse (prophylaxie d'anémie) étaient beaucoup plus rarement atteints de leucémie. La réduction du risque s'établissait à 60% et était très significative (Thompson 2001). Cette découverte demande encore à être confirmée par d'autres études, mais elle est déjà très prometteuse. Il avait déjà été constaté auparavant que les enfants dont la mère avait consommé une forte quantité de folates alimentaires étaient plus rarement atteints de tumeurs cérébrales neuro-ectodermiques (Bunin 1993). La découverte d'un taux plus bas de leucémies est aussi intéressante dans la mesure où ce type de leucémie (common acute lymphoblastic leukemia (ALL) est quelque 15 fois plus fréquente chez les enfants atteints du syndrome de Down que dans la population normale. Les malformations cardiaques sont aussi incomparablement plus fréquentes chez les enfants atteints du syndrome de Down. Ce résultat indique-t-il que l'acide folique serait le dénominateur commun de la pathogenèse?

5.3 L'acide folique dans la prévention des maladies cardio-vasculaires et de divers types de cancer

5.3.1 L'homocystéine, facteur de risque dans les maladies cardio-vasculaires et l'action de l'acide folique sur l'homocystéine plasmatique

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré, produit de réaction intermédiaire dans la transformation de la méthionine en cystéine. Les enfants présentant des troubles congénitaux du métabolisme de l'Hcy induisant des valeurs sanguines élevées d'Hcy souffrent très tôt d'obstructions vasculaires, c'est-à-dire d'artériosclérose (Klevay 1992). D'où l'hypothèse que l'Hcy ou ses dérivés peuvent contribuer à générer des maladies vasculaires dans l'ensemble de la population.

Des études ont montré que, même chez les adultes sains, il existe au moins une variante génétique avec élévation de l'Hcy qui est liée au statut folique. 10% environ de la population des pays nordiques et, d'après une étude suisse, 16% de la population bâloise portent la forme homozygote de cette variante thermolabile du gène MTHFR, qui réduit l'activité de l'enzyme et augmente donc légèrement l'Hcy plasmatique (Fowler 2002, Harmon 1996).

Des études mondiales sur l'Hcy plasmatique donnent des valeurs différentes et des déviations standard chez les individus dans les différents pays. La répartition de l'Hcy plasmatique chez 624 Bâlois, adultes et sains, se trouve dans le tableau 7. Les valeurs moyennes s'élèvent à 9,1 $\mu\text{mol/l}$ pour les femmes et 11,1 $\mu\text{mol/l}$ pour les hommes. Les valeurs varient en partie en fonction de l'âge. On ne connaît pas la cause de ces différences, mais il y a clairement une corrélation positive entre l'Hcy et la mortalité cardio-vasculaire. Une partie des divergences pourrait s'expliquer par des facteurs diététiques, en particulier des carences en AF.

De nombreuses études montrent qu'un supplément d'AF réduit le taux sanguin d'Hcy, ainsi que le montre de façon impressionnante la figure 4.

Une méta-analyse de 12 «Homocystéine lowering trials» permet de conclure que l'AF dosé entre 0,5 et 5 mg réduit d'un quart à un tiers le taux d'Hcy plasmatique, par exemple de 12 à 8–9 nmol/l (BMJ 1998). Un enrichissement en acide folique des céréales dans une proportion de 500–600 μg a apporté une réduction significative de 11–14% de l'Hcy (Malinov 1998).

De nombreuses études ont investigué le rapport entre l'Hcy plasmatique et le risque de maladies vasculaires chez l'adulte. Une méta-analyse de 27 études a clairement montré que l'Hcy est un facteur en soi de maladies cardio-vasculaires (Boushey 1995). La majorité de la population était composée d'hommes d'âge moyen. Dans la plupart des études, mais non dans toutes, le taux d'Hcy a augmenté avec l'âge et il y avait une association linéaire entre le risque de maladies vasculaires et l'augmentation de l'Hcy totale. Les modifications vasculaires ont été investiguées à différents endroits, en particulier la coronaire, la carotide, ainsi que dans les vaisseaux cérébraux et périphériques. Les thromboses veineuses profondes ont également été incluses. L'unanimité se fait pour affirmer que le risque dépend des autres facteurs connus d'occlusions vasculaires, tels que cholestérol, surcharge pondérale et tabagisme.

Tableau 7

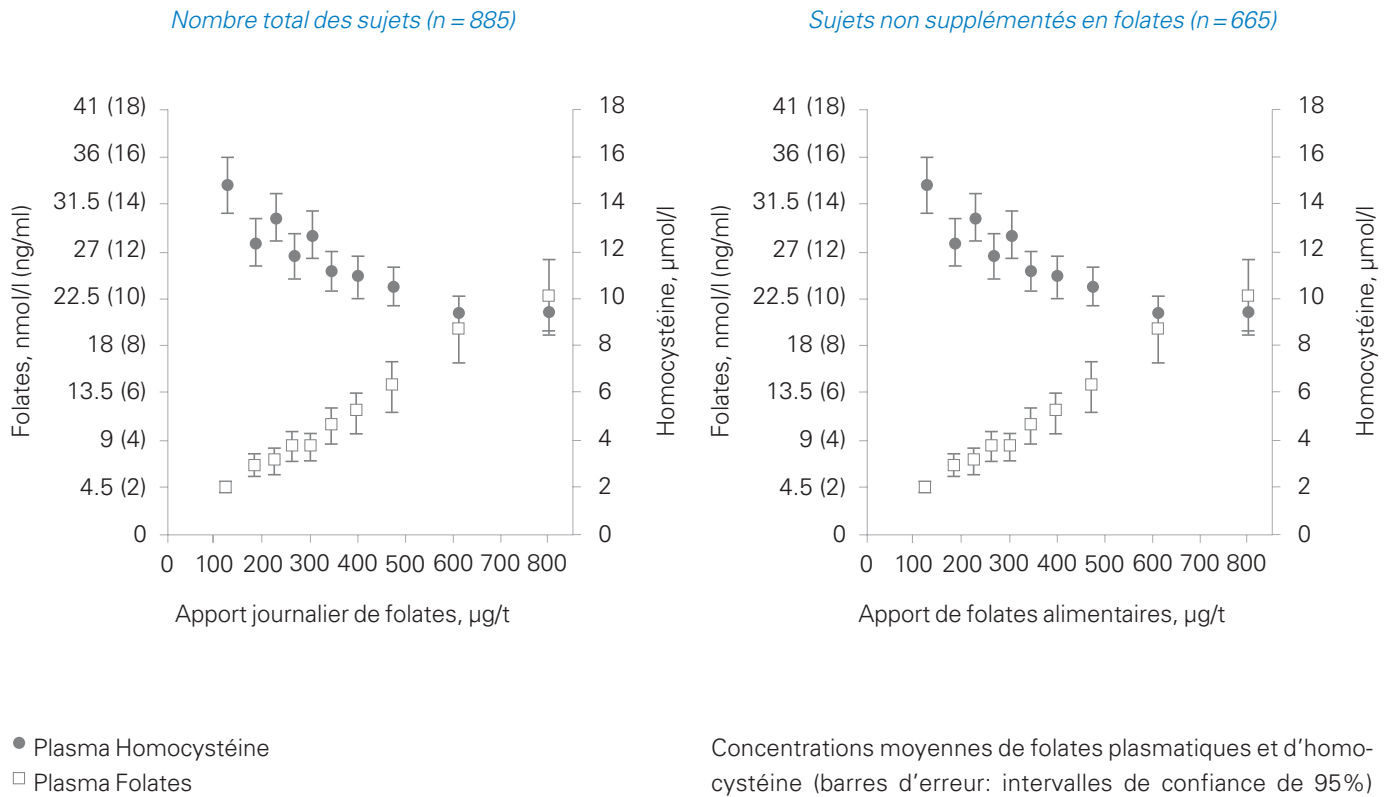
Valeurs pré-prandiales d'homocystéine (Hcy) totale (µmol/l) chez des sujets sains

Femmes								
Age	n	Hcy moyen	Déviati on standard	Minimum	Maximum	Hcy > limite supérieure	Hcy > 10 (n)	
							n	%
<31	34	7.7	2.2	3.6	11.9	0	6	18
31–45	83	8.4	2.3	4.6	16.6	2	24	29
>45	75	10.4	6.7	4	60	12	33	44
Total	192	9.1	4.6	3.6	60	14	63	33
Hommes								
<31	48	9.3	3.2	3.9	18.5	6	17	35
31–45	130	11.4	4.2	4.7	30.3	26	79	61
>45	254	11.3	5.7	3.1	74	42	145	57
Total	432	11.1	5	3.1	74	74	241	56

624 adultes, âge 18 à 76 ans; 192 femmes, 432 hommes
Limite supérieure chez les hommes: 13,3 µmol/l, chez les femmes: 12,4 µmol/l
7,3 % des femmes et 19,2% des hommes dépassent la limite supérieure

D'après Fowler B. und Litynski P. 2002

Figure 4

Influence de l'acide folique sur les taux sanguins d'homocystéine

On a évalué qu'une réduction de 5 µmol/l d'Hcy plasmatique réduirait de 10% la mortalité causée par les maladies coronariennes chez les hommes américains d'âge moyen (45 ans) et de 6% chez les femmes (Boushey 1995).

Depuis cette méta-analyse de 1995, un très grand nombre d'études d'observation conclusives ont été publiées (Eichholzer 2001a). Dans l'ensemble, les études prospectives ont donné des résultats moins concordants que les études de cas témoins. Il est aussi apparu que les changements enzymatiques génétiques amenant une légère augmentation de l'Hcy ne sont pas associés à un risque de maladie coronarienne (Eichholzer 2001a).

5.3.2 Acide folique et risque de maladies cardio-vasculaires

De très nombreuses études établissent un lien direct entre la prise d'AF et /ou le statut folique et les maladies cardio-vasculaires, comme le montre le tableau 8. La plus impressionnante est la «Nurses Health Study». Dans un collectif de 80 082 femmes âgées de 30 à 55 ans, un suivi étalé sur 14 ans a recensé 658 infarctus du myocarde et 281 maladies coronariennes fatales (Rimm 1998). Après correction des biais, le risque relatif des maladies coronariennes s'établissait à 0,69 entre les quintiles foliques les plus bas et les plus hauts. Le risque était aussi réduit pour les femmes qui avaient pris régulièrement des préparations multivitaminées. Une corrélation négative marquée a été observée en cas de forte prise d'acide folique et de consommation journalière d'une ou de plusieurs boissons alcoolisées (risque relatif 0,27!). La prise moyenne d'acide folique s'élevait à 366 µg/jour, chiffre supérieur à la moyenne nationale qui est 224 µg. Le risque le plus bas se trouvait chez les femmes qui prenaient plus de 400 µg d'acide folique par jour.

Une récente étude prospective finlandaise, menée auprès de 1980 hommes âgés de 42 à 60 ans, a constaté, au terme d'un suivi de 10 années, une corrélation inverse significative entre un apport en acide folique moyen et élevé et l'incidence d'accidents coronariens aigus. Les hommes situés dans le quintile folique le plus élevé avaient un risque relatif de 0,45 (95% CI 0,25–0,81) comparé à celui du quintile le plus bas (Voutilainen 2001).

En Suisse, d'après les études de Fowler, 17% des hommes et 7% des femmes présentent des valeurs d'Hcy pathologiquement élevées (tableau 7) (Fowler 2002). Une étude du centre de cardiologie de Berne a mesuré chez 205 patients le degré de

resténose après une angioplastie coronarienne (élargissement des vaisseaux cardiaques rétrécis). Une moitié des patients (randomisés) recevaient de l'AF, des vitamines B₁₂ et B₆, l'autre moitié un placebo. Après 6 mois, le degré de resténose était significativement plus élevé dans le groupe non traité que dans le groupe traité à l'acide folique dont l'Hcy était sensiblement réduit (Schnyder 2001).

Après cette importante contribution concernant la Suisse, nous attendons encore les résultats de deux grandes études prospectives randomisées, avec contrôle par placebo: la «Heart Outcome Prevention Evaluation» (HOPE-2, avec 2,5 mg AF, 1 mg B₁₂ et 50 mg B₆) et l'étude SEARCH (2 mg AF et 1 mg B₁₂), qui, outre l'acide folique, étudient aussi l'action de la vitamine B₁₂. Elles devraient nous apporter la preuve formelle d'une baisse significative du taux de mortalité, des infarctus du myocarde et d'autres maladies occlusives comme l'attaque cérébrale.

Les résultats d'une étude publiée récemment par le groupe de travail de Scott à Dublin indiquent qu'un dosage d'AF élevé (jusqu'à 400 µg par jour chez les hommes et 500 µg chez les femmes), diminue la corrélation entre AF et Hcy plasmatique et, inversement, augmente la corrélation entre B₁₂ et Hcy. L'étude souligne l'importance des conséquences de cette observation, vu qu'un enrichissement prolongé en AF de la farine ferait de la vitamine B₁₂ la substance limitante pour le maintien du métabolisme normal de l'Hcy. Pour réduire les risques de maladies cardio-vasculaires ainsi que les ATN, il y aurait donc un grand intérêt à prévoir également un enrichissement en vitamine B₁₂.

5.3.3 Acide folique et prévention du cancer

Des études épidémiologiques, des investigations expérimentales sur les animaux et des indications cliniques donnent à penser que les folates jouent un rôle dans la prévention des tumeurs (Eichholzer 2001b). Le rôle du statut folique dans le développement du cancer a été le mieux étudié pour le cancer du côlon. Dans leur majorité, les 20 études épidémiologiques montrent une corrélation inverse entre la prise de folates et le risque de cancer du côlon. Dans l'ensemble, ces études font envisager une réduction de risque de 40% entre les individus qui prennent le plus fort dosage de folates et ceux qui ont l'apport le plus faible (Kim 1999). C'est une fois encore la «Nurses Health Study» qui fournit les résultats les plus spectaculaires. Cette étude a commencé en 1976 et incluait initialement 121 700 femmes âgées de 30 à 55 ans. Depuis 1980, leurs habi-

tudes alimentaires ont été analysées au moyen d'un questionnaire qui, au cours des années, a été amélioré à trois reprises. 88 818 femmes ont participé à l'étude sur le côlon. Celles qui avaient pris des préparations multivitaminées contenant plus de 400 µg d'AF pendant plus de 15 ans présentaient une réduction de 75 % du risque de cancer du côlon, par rapport à celles qui n'avaient pas pris d'AF ou qui avaient été supplémentées pendant moins de 15 ans (Giovanucci 1995). Le rôle de l'AF a été moins bien étudié pour les autres types de cancer.

Deux nouvelles études épidémiologiques prospectives investiguent le lien entre le statut folique et le risque de cancer du sein et du pancréas. L'étude sur le cancer du sein utilise elle aussi la «Nurses Health Study». Ici encore, 88 188 femmes ont participé à l'étude. La quantité totale de folates absorbés (alimentation et supplémentation) a été divisée en quintiles et reliée à l'incidence des cancers du sein. Dans l'ensemble, il ne s'est pas dégagé de divergence. Cependant, après séparation en fonction de la consommation d'alcool, une réduction de 45 % du risque a été constatée chez les personnes consommant plus de 15 g d'alcool par jour et ayant un apport élevé d'AF (Zhang 1999). Il ressort de cette étude que la consommation d'alcool modifie l'association entre l'apport en AF et le risque de cancer du sein, ainsi qu'il avait été observé pour le cancer du côlon (Kim 1999). Jusqu'à présent, deux études de cas témoins ont investigué le lien entre le statut folique et le risque de cancer du sein et ont abouti à des résultats différents. L'étude de West New York fait apparaître une tendance nettement inverse entre l'augmentation des quantités d'AF et le risque de cancer du sein (Graham 1991, Freudenheim 1996). Par contre, l'étude de cas témoins faite dans le County de Washington chez 195 paires de patientes et témoins n'établit pas de lien significatif entre les folates sériques et le risque de cancer du sein (Wu 1999).

Une étude de cas témoins sur le lien entre le statut folique et le cancer du pancréas a été menée dans le cadre de l'Alpha-Tocophérol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC) et a été effectuée auprès de 29 133 fumeurs finlandais âgés de 50 à 69 ans. Elle suggère que la concentration de folates sériques est corrélée inversement au risque de cancer du pancréas (Stolzenberg – Solomon 1999). Cette étude incluait 126 cas de tumeurs malignes, confirmées histologiquement, du pancréas exocrine, ainsi que 247 témoins à titre comparatif. Elle s'est étalée sur 7 à 10 ans. Le sérum prélevé à jeun a été pris comme valeur de base pour la détermination de l'AF avant la randomisa-

tion et a été conservé à -70°. Statistiquement, les patients atteints d'un cancer du pancréas avaient des valeurs sériques en AF significativement basses (3,55 contre 3,73 ng/ml, $P = 0,03$) et l'apport en AF était également plus faible (303 contre 322 µg/jour, $P = 0,03$). Les valeurs de folates sériques supérieures à 45 ng/ml étaient associées à un risque du cancer du pancréas de 55 % inférieur à celui que causaient des valeurs sériques de base inférieures à 3,33 ng/ml ($RR = 0,45$).

Ces deux grandes études épidémiologiques prospectives ajoutent les cancers du sein et du pancréas à la liste sans cesse plus longue des types de cancer où l'acide folique joue un rôle (Kim 1999). Elles concernent essentiellement les personnes qui risquent de développer un cancer, cancer du sein pour les femmes qui consomment de l'alcool et cancer du pancréas pour les hommes qui fument. Les folates semblent être des candidats parfaits, sûrs et peu coûteux à la prévention chimique, mais il reste encore à définir avec précision la dose optimale, la durée, le timing ainsi que la population cible. Le rôle croissant des folates alimentaires dans la prévention du cancer a de grandes implications dans la santé publique. Les très nombreuses études mettent toutes en évidence le lien entre AF et cancer du côlon, mais il reste à poursuivre les recherches pour les autres types de cancer.

5.4 Mesures pour la prévention des ATN et amélioration de l'approvisionnement en acide folique

5.4.1 La prévention par l'acide folique est-elle efficace?

Les travaux réalisés jusqu'à présent montrent que, pendant la phase périconceptionnelle, un apport élevé en AF provenant d'une alimentation enrichie ou pris sous forme de comprimés peut réduire nettement les risques d'ATN. Cela vaut autant pour la prophylaxie secondaire chez les femmes qui ont un enfant atteint d'une ATN que pour la prévention primaire.

Des recommandations pour la prévention primaire des ATN pendant la grossesse ont été publiées en Suisse en 1996. Toutes les femmes en âge de procréer et n'appliquant pas une méthode de contraception sûre devaient prendre 0,4 mg d'AF par jour sous forme de préparation à base d'AF. A vrai dire, cette recommandation n'a eu que peu d'effet jusqu'à présent, les chiffres annuels d'ATN le montrent.

Tableau 8

Assimilation et statut de l'acide folique/pathologies cardio-vasculaires

Etudes prospectives sur le lien entre la concentration de folates circulants ou la prise de folates alimentaires et le risque de maladies coronariennes (MC) chez des sujets exempts de MC lors d'études préliminaires

Etude, Année de publication	Suivi années	Population étudiée n	Cas ou épisodes/ Témoins n	Sexe	Age ans	Folates	Manifestation	risque relatif ajusté du facteur de risque (95% CI)
Physicians' Health Study Chasan-Taber et al, 1996	7.5	14'916	333/333	M	40–84	Folates plasmatiques	IM	0.71 (0.43–1.11) quintile supérieur vs quintile inférieur
Nutrition Canada Survey Morrison et al, 1996	15	5'056	165	M+F	35–79	Folates sériques	MC fatales	0.59 (0.38–0.91) quartile supérieur vs quartile inférieur
Nurses Health Study Rimm et al, 1998	14	80'082	939	F	30–55	Prises de folates	MC	0.69 (0.55–0.87) quintile supérieur vs quintile inférieur
ARIC Study Folsom et al, 1998	3.3	15'792	232/537	M+F	45–64	Folates plasmatiques	MC	0.66 (0.3–1.5) quartile supérieur vs quartile inférieur
NHANES I	19	2'657	873	M+F	25–74	Folates sériques	MC	0.96 (0.54–1.16) quintile supérieur vs quintile inférieur
Ford et al, 1998	19	2'657	215	M+F	25–74	Folates sériques	MC fatales	0.76 (0.47–1.22) cinquième le plus élevé / le plus bas
NHANES I Giles et al, 1998	20	1'921	284	M+F	25–74	Folates sériques	MC	1.0 (0.7–1.4) quartile supérieur vs quartile inférieur
KIHD Voutilainen et al, 2000	5.3	734	34	M	46–64	Folates sériques	ECA	0.31 (0.11–0.90) tertile supérieur vs tertile inférieur
NHANES II Loria et al, 2000	14	689	49	M+F	30–75	Folates sériques	MCV fatales	0.44 (0.19–1.04) tertile supérieur vs tertile inférieur

MC signifie maladies coronariennes
IM signifie infarctus du myocarde; ECA, événement coronaire aigu; MCV, maladie cardio-vasculaire.

D'après Voutilainen S. 2001

Les enquêtes menées à l'étranger indiquent que les femmes des milieux défavorisés, les femmes jeunes et les femmes qui ont une grossesse non planifiée sont moins bien informées sur la prévention des ATN et mettent plus rarement en application les recommandations que les femmes plus âgées, les femmes des classes aisées et les femmes qui planifient leurs grossesses (COMA 2000). Les émigrées constituent également un groupe à risque.

En conséquence, seul un enrichissement général d'une denrée de base (par ex. la farine de céréales) est en mesure de supplé-menter toute la population et d'offrir ainsi une protection adéquate. En outre, cette mesure pourrait réduire le risque de maladies cardio-vasculaires et de certaines formes de cancer dans l'ensemble de la population, ce qui constituerait une mesure préventive importante concernant la morbidité et la mortalité et réduirait d'autant les coûts de la santé. Les possibilités d'intervention et les stratégies pour améliorer l'apport en AF à la population, les avantages et les inconvénients, la forme et les doses à préconiser sont discutés dans la suite de ce chapitre.

5.4.2 Stratégies de la prévention par l'acide folique

5.4.2.1 Dépistage

Un grand nombre d'ATN sont liées à l'acide folique. La recherche de mutations dans les gènes qui régulent le métabolisme de l'acide folique pourrait donc être une méthode de dépistage possible. Mais la fermeture du tube neural est un processus très complexe, impliquant de nombreux gènes et facteurs, dont beaucoup nous sont encore inconnus (Scott 98), et dont seule une toute petite partie a pu être recensée. La variante thermola-bile du gène MTHFR, connue pour être une cause possible d'ATN, concerne au maximum 15% des femmes, chez qui le risque d'ATN peut donc être considéré comme élevé. Un dépis-tage génétique général serait donc non seulement inopérant, mais aussi extrêmement coûteux. Un dépistage prénatal par détermination de l'alpha-fœtoprotéine dans le liquide amnio-tique est beaucoup plus prometteur, mais n'est indiqué que dans des situations à risque. Cette méthode est largement sup-plantée par l'examen ultrasonographique au cours de la gros-sesse (Drugan 2001). Presque 80% de toutes les ATN ont été dépistées avant la naissance (anencéphalie à presque 100%, mais spina-bifida à seulement 60%) et la grossesse peut ensuite être interrompue. L'AF pourrait prévenir une grande partie de ces anomalies, ce qui en outre épargnerait à la femme

la difficile décision d'interrompre sa grossesse (Tönz 2002, Eichholzer 2001d).

5.4.2.2 Prévention par supplémentation en acide folique et en folates

Comme mentionné à plusieurs reprises, un supplément de 400 µg (= 0,4 mg) d'AF est recommandé au niveau international pour la prévention primaire des ATN. Cet apport peut être fourni non par le régime alimentaire habituel, mais uniquement par les deux solutions de rechange décrites ci-dessous:

- **Prise d'AF sous forme galénique (comprimés, capsules etc.) ou**
- **Enrichissement d'une denrée alimentaire de base (farine).**

Avant d'entrer en matière sur ces deux modes de prévention, il convient de remarquer qu'un régime alimentaire sain, riche en AF représente une condition essentielle pour une prophylaxie efficace. Dans les pays à forte incidence d'ATN, tels que l'Ecosse, l'Irlande, etc., on est arrivé dès les années 70, c'est-à-dire avant la découverte de l'efficacité de l'AF, à une baisse remarquable du nombre des malformations, vraisemblable-ment par une amélioration non délibérée de l'alimentation. Mais il faut que l'alimentation soit tout particulièrement riche en légumes pour couvrir seule les besoins normaux de 400 µg d'équivalents AF par jour. Pour combler le déficit entre la consommation totale et les besoins théoriques, on a cherché ces dernières années à enrichir en AF certaines denrées. Selon l'ordonnance sur la valeur nutritive (OCFIM 96/98), on peut sans autorisation ajouter au maximum la dose journalière d'une vita-mine à la ration journalière d'un produit. Comme l'ODAI se base encore sur d'anciennes valeurs de RDA, le supplément maxi-mum autorisé se monte à 200 µg par ration journalière.

Enrichissement facultatif des denrées alimentaires?

L'enrichissement des denrées alimentaires sur une base facul-tative complique malheureusement beaucoup la situation. De plus, une telle mesure n'est utile que si on peut attirer l'attention du public sur les avantages qu'elle présente pour la santé, ce que la loi n'autorise pas.

En Angleterre et en Australie, il a été permis d'attirer l'attention des consommateurs sur ces produits au moyen d'une alléga-

tion-santé (health claim). En Australie, plus de 100 aliments ont droit à ce «health claim» (Kötter Spirgi 1999). Pendant une période d'observation très courte, de 1998 à 1999, la popularité de ces denrées a été quelque peu à la hausse, mais la consommation n'a guère bougé. Le «health claim» attire l'attention sur un mode de prévention des ATN, mais il reste problématique, car, sauf exception, la dose de 400 µg nécessaire à la supplémentation n'est pas atteinte. Les consommatrices et consommateurs pourraient donc se croire en sécurité, à tort.

En Suisse, une initiative privée a été lancée en janvier 2000, «Offensive acide folique», qui vise à améliorer l'apport en acide folique de la population grâce à l'enrichissement de certaines denrées (www.folsaeure.ch). Depuis lors, environ 80 à 90 denrées sont enrichies en «Viogerm» (germes de blé enrichis en folates) et partiellement avec d'autres acides foliques synthétiques (labels: Viogerm AF et Viogerm AF+). Des guides d'achats sont largement diffusés pour informer les consommatrices sur les produits concernés et sur la valeur scientifique de l'AF. Grâce à l'enrichissement, les ventes ont considérablement augmenté pour plusieurs produits. Cela contribue à combler une lacune dans l'approvisionnement, même s'il ne s'agit pas d'une prévention suffisante contre les ATN. Les très nombreux communiqués de presse de «l'Offensive acide folique» suisse attirent expressément l'attention du public et diffusent des recommandations sur la bonne gestion d'une prophylaxie par l'acide folique. 37% des Suissesses interrogées, âgées de 30 à 40 ans, savent aujourd'hui que l'AF peut prévenir les ATN (Hediger 2002).

L'enrichissement intensif de différents aliments tout préparés se traduit finalement par de grandes différences et un manque de transparence dans la supplémentation. L'enrichissement facultatif et élevé de certaines denrées n'est donc pas un procédé indiqué pour atteindre une prophylaxie efficace par l'acide folique.

5.4.2.2.1 Prise d'acide folique sous forme galénique

Selon les recommandations actuelles, «toutes les femmes qui souhaitent ou peuvent devenir enceintes, c'est-à-dire toutes les femmes en âge de procréer et qui n'appliquent pas une méthode de contraception sûre devraient prendre 0,4 mg d'AF sous forme de comprimés.» Pour beaucoup de femmes qui désirent avoir un enfant, cela signifie le passage systématique de la pilule contraceptive à la pilule vitaminée. Cette forme de prophylaxie

garantit un approvisionnement optimal en une quantité suffisante d'AF; son efficacité a été établie dans des études d'intervention sur plus de 250 000 femmes (tableau 5). Cependant, cette prophylaxie individuelle échoue, du fait du manque de compliance de la part des jeunes femmes. Bien que, à l'étranger, de grandes campagnes aient été lancées sur la mise en application de cette méthode de prévention, la proportion des femmes prenant régulièrement des comprimés n'a jamais été plus qu'à moitié satisfaisante (Eichholzer 2001d). Les connaissances concernant l'AF ont, il est vrai, progressé de façon réjouissante (jusqu'à 70% après une campagne), mais la mise en application réussit dans 50% des cas, tout au plus. La compliance est particulièrement mauvaise chez les groupes à très haut risque, milieux défavorisés, émigrées, etc. Les connaissances sont insuffisantes et le risque de 1% leur semble subjectivement trop faible. (Objectivement, le risque est cependant plus élevé que pour beaucoup d'autres maladies et infirmités, contre lesquelles on administre presque systématiquement depuis longtemps d'autres mesures prophylactiques, telles que tests de dépistage pour des maladies rares du métabolisme ou vaccinations.)

Le prix peut aussi être dissuasif. Bien que les comprimés d'AF ne soient pas particulièrement coûteux (env. 30 ct. par jour), l'achat d'un emballage à Fr. 28.– pour trois mois est un obstacle important pour beaucoup de femmes, surtout pour les plus démunies. Le prix de l'acide folique contenu dans un emballage est certes minime (env. 0,5 ct.), mais la commercialisation d'un nouveau produit pharmaceutique génère des coûts élevés (en partie à cause des exigences élevées et compréhensibles de l'OICM) et il ne semble pas possible de mettre sur le marché des médicaments plus populaires, à bas prix. Aussi grotesque que cela soit, un comprimé à 0,4 mg d'AF coûte trois fois plus cher que les anciens comprimés à 0,5 mg. La prévention est encore plus onéreuse si l'on utilise des complexes multivitaminés au lieu de préparations monosubstances d'AF.

Une prophylaxie basée sur la prise individuelle de comprimés nécessiterait continuellement de grandes campagnes de sensibilisation dans tous les médias disponibles, avec les investissements financiers que cela implique. En Grande-Bretagne, une campagne sur 3 ans a coûté 3 millions de livres (COMA 2000). Cette mesure a enfin l'avantage de procurer un dosage optimal et de responsabiliser la femme, en ce qui concerne la santé de la mère et de l'enfant. L'inconvénient est l'insuffisance de la parti-

cipation, à quoi s'ajoutent des dépenses pour la consommatrice et un coût encore très élevé pour la santé publique. Enfin, cette mesure touche principalement le segment cible des femmes enceintes appartenant aux couches sociales privilégiées, alors que c'est l'état sanitaire de l'ensemble de la population qui devrait bénéficier de l'amélioration de l'approvisionnement en AF.

5.4.2.2.2 Enrichissement en acide folique d'un aliment de base
Dans certains pays, tous ces inconvénients ont donné une forte impulsion à la demande d'enrichissement en AF d'un aliment de base (COMA 2000). Les Etats-Unis, le Canada, la Hongrie et le Chili ont généralisé la mise en application de cette mesure, la Grande-Bretagne s'apprête à leur emboîter le pas.

Selon un sondage d'opinion démographique, le pain est le plus souvent cité comme denrée alimentaire importante, un peu plus en Suisse alémanique qu'en Romandie et au Tessin (tableau 5) (Brot-Monitor Schweiz 2000). Au cours des années 1990–1999, il a été consommé en moyenne 140 g de pain et produits panifiés par personne et par jour, soit 52,7 kg par an. Un enrichissement en AF de la farine est donc une mesure judicieuse.

Les avantages de l'enrichissement en AF de la farine de céréales sont évidents. C'est la solution la plus efficace, la plus sûre, la moins chère et la plus simple. Le prix serait au maximum de 2 ct. par personne et par an, et les frais supplémentaires par kg s'élèveraient à 0,02 ct. On toucherait les groupes à risque que les autres méthodes atteignent difficilement. Les campagnes de sensibilisation coûteuses deviendraient superflues. D'autres groupes de la population pourraient aussi vraisemblablement bénéficier de l'amélioration de l'apport en acide folique, en particulier les personnes à risque pour des maladies cardio-vasculaires ou différents types de cancer, ainsi que les enfants menacés de leucémie et de tumeur cérébrale.

Pour une prévention efficace des ATN, le dosage en cas d'apport unique en farine enrichie est cependant un peu faible. Cela pourrait certes prévenir un certain nombre de cas d'ATN, mais le potentiel médical préventif de l'AF ne serait pas complètement exploité. On recommandera à toutes les femmes qui voudraient ou pourraient devenir enceintes de prendre un supplément d'AF sous forme galénique. Eventuellement, une dose journalière de 200 µg couvrirait tous les besoins.

Certes, l'enrichissement de la farine a pour inconvénient de restreindre la liberté de choix du consommateur.

Cependant, seul l'enrichissement général et obligatoire d'un aliment de base garantit que toutes les couches sociales soient atteintes. Bien que le dosage des suppléments en AF soit conforme aux normes légales (200 µg AF dans 100 g de pain), des ajustements législatifs sont nécessaires pour un enrichissement général.

Quel doit être le niveau de l'enrichissement?

L'enrichissement en AF d'un aliment de base a des avantages décisifs, avec ce seul inconvénient que le dosage peut ne pas être optimal. La quantité d'AF ajoutée à une denrée alimentaire devrait être déterminée de façon à prévenir dans toute la mesure du possible les cas d'ATN liés à l'AF. L'enrichissement devrait également n'avoir aucun effet négatif sur la santé des différents groupes de la population. On rappellera surtout à ce sujet que l'AF peut masquer une carence en vitamine B₁₂, surtout chez les personnes âgées (Eichholzer 2001d). C'est pourquoi une limite supérieure de 1 mg d'AF a été fixée pour les adultes, valant aussi bien pour les suppléments que pour les denrées enrichies. Chaque pays doit prendre en compte ces deux points pour définir ses propres normes. Il faudrait également prendre en compte les habitudes actuelles concernant la consommation de l'aliment servant de base à la supplémentation, c'est-à-dire les produits panifiés, et des folates/acide folique. La réduction escomptée du risque d'ATN d'un pays doit également être considérée en fonction de l'incidence de cette pathologie. D'après Daly, le risque est très faible pour les femmes ayant une concentration de folates érythrocytaires (CFE) supérieure à 400 µg/l. La diminution du risque a été évaluée par lui à 22 % avec un supplément de 100 µg d'AF, à 41 % avec 200 µg et 47 % avec 400 µg (Daly 1997). Wald et al. évaluent cependant qu'entre 200 et 400 µg de supplément d'AF, la réduction de risque passe de 35 à 53 % (Wald 1998).

Il est également important de vérifier si le produit enrichi atteint toutes les femmes ou si, du fait des habitudes alimentaires de certains sous-groupes (émigrées), il ne faudrait pas enrichir un autre aliment. Le pain est cependant la denrée la plus usuelle et la farine enrichie serait également utilisée pour fabriquer les pains spéciaux que consomment les différents groupes de la population. Le tableau 9 reprend les recommandations que différents pays et sociétés ont publiées pour l'enrichissement en AF et qui ont été récapitulées par Tönz (les chiffres se rapportent à la farine panifiable et à la consommation de pain). Le

Centre pour le contrôle des maladies (Disease-Control Center) des Etats-Unis a proposé en 1994 un enrichissement à 350 µg d'AF /100 g de farine pour la prévention des ATN, ce qui correspondrait à 300 µg d'AF supplémenté par jour (Eichholzer 2001d). Les Anglais ont effectué les calculs sur les données de Daly et avec différentes quantités d'AF. Ils ont opté pour un enrichissement de 240 µg d'AF pour 100 g de farine. Ainsi, l'apport journalier moyen d'AF chez les femmes s'élèverait à 200 µg et l'apport total en folates à 400 µg par jour. Environ 7% des femmes recevraient un apport supérieur à 600 µg par jour. Chaque année, 38 des 93 enfants avec ATN pourraient ainsi être épargnés et seul 0,6% de la population au-dessus de 50 ans ingérerait plus de 1 mg d'AF par jour (COMA 2000).

Dans nos calculs pour la Suisse, nous sommes partis des réflexions suivantes: il y a trois possibilités d'enrichir la farine: enrichissement général de la farine (avec ou sans blé dur) ou seulement la farine panifiable. Quantitativement, cela représenterait:

- 1) Un enrichissement général de la farine (sans blé dur): 140 g de farine par personne et par jour ou 51 kg par an. Sur ces quantités, 63% environ serait utilisé pour le pain ou autres produits panifiés similaires et 37% pour d'autres aliments à base de farine.
- 2) Semoule de blé dur: pour les pâtes alimentaires. A elle seule, la consommation de blé dur s'élève à 10 kg par personne et par an, dont 30% provient de l'étranger (Italie), ce qui signifie que 7 kg de pâtes sèches sont fabriquées en Suisse à partir de blé dur. Cela donne un apport journalier moyen de 18,5 g de farine de blé dur.
- 3) Enrichissement de la farine panifiable: Une consommation de 51 kg de pain par personne et par an correspond à 33 kg de farine, soit 90 g par jour.

Le groupe de travail s'est prononcé pour l'enrichissement général de la farine, à l'exclusion du blé dur, à raison de 3 mg/kg de farine. Déduction faite de 12% de perte de vitamines au cours de la transformation, de quelque 10–15% de perte de farine et de pain (tableau 10) et du pain bio non enrichi, on peut compter que l'apport journalier moyen en AF s'établit à environ 275 µg (femmes env. 250 µg, hommes env. 300 µg). C'est un peu moins que les 400 µg escomptés, mais plus que ce qui se pratique actuellement à l'étranger. Par sécurité, il faudra donc conti-

nuer à conseiller aux femmes enceintes de prendre en supplément 200 µg (éventuellement 400 µg) sous forme de comprimés (les préparations vitaminées contiennent presque toutes 200 µg, même celles du marché alimentaire). Eventuellement, on pourrait également recommander que les céréales pour petits déjeuners qui sont normalement consommées à la place du pain et non en plus du pain, soient enrichies en AF selon le maximum autorisé. On peut compter alors que ces mesures permettraient d'éviter quelque 40 à 50% des cas d'ATN.

Du point de vue logistique, c'est également la mesure la plus simple et la plus efficace. Un enrichissement obligatoire se fait dans les minoteries, facilement et sans frais supplémentaires pour les boulangers. Le coût est extrêmement bas.

L'AF coûte entre Fr. 80.– et Fr. 120.– le kg, selon le pays de fabrication. L'enrichissement généralisé reviendrait donc à $3 \times 51 = 153$ mg AF pour 51 kg de farine par personne et par an, soit 1,2–1,84 centime par personne et par an.

Le coût serait donc de 0,02 centime (0,0002 franc) pour 1 kg de pain et le coût total annuel se situerait entre Fr. 80 000.– et 130 000.–.

La somme est vraiment minime, si l'on pense que le suivi médical à vie d'un patient atteint d'une ATN revient à environ 1 million de francs. A quoi s'ajoutent toutes les économies découlant de la prévention des maladies cardio-vasculaires et de certains cancers.

5.5 Expériences menées à l'étranger

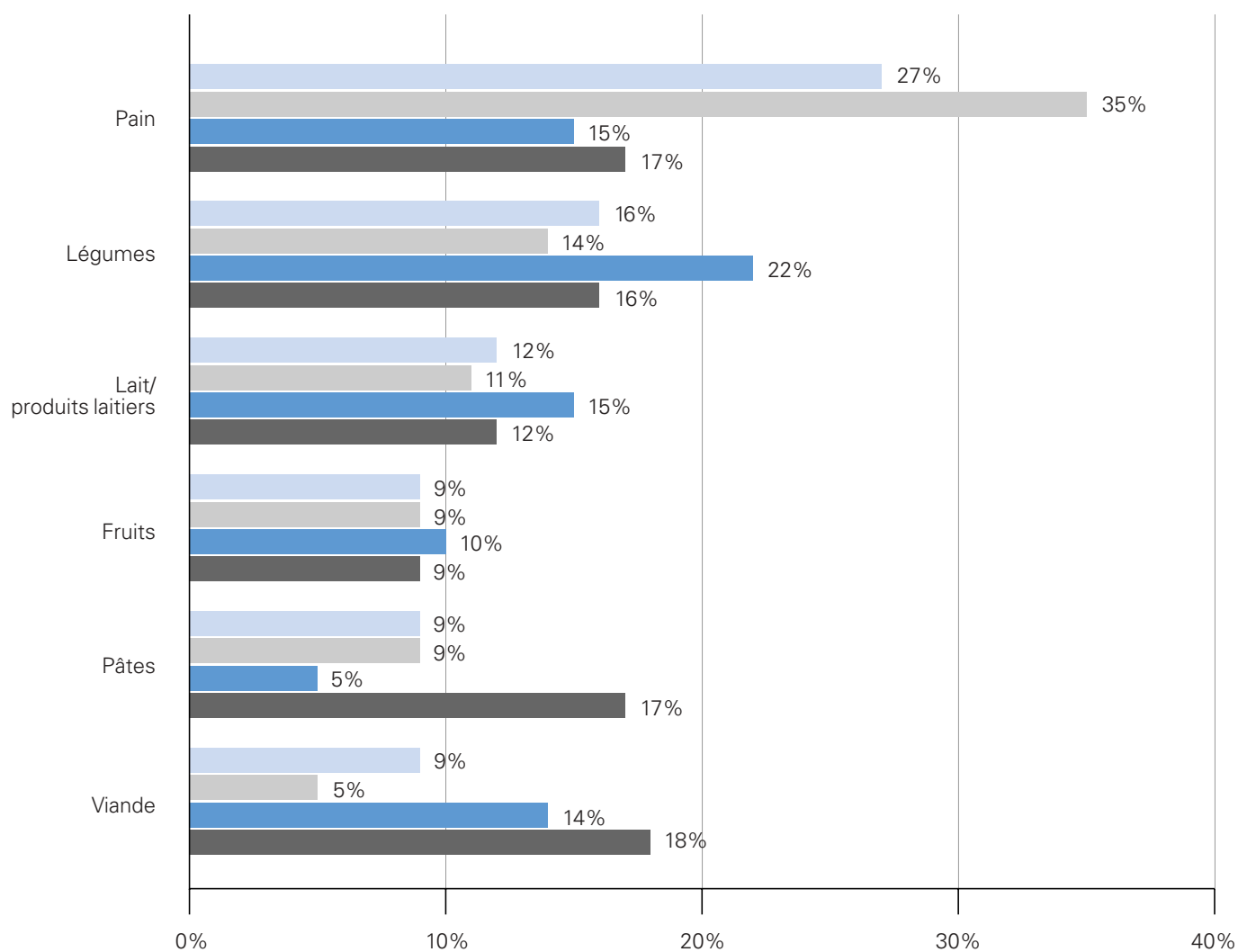
Il ressort des études sur la prophylaxie des ATN qu'un supplément en AF de 0,4 – 4 mg sous forme galénique réduit le risque de 40 à 100%, indépendamment du dosage. On remarque cependant que dans les pays à forte prévalence de la maladie, les taux de réduction sont les plus élevés, alors que dans les pays à faible incidence, les taux sont plus bas. Malgré ces résultats impressionnants, très peu de pays ont organisé une campagne d'information coordonnée pour les femmes en âge de procréer et pour les professionnels de la santé, et ils ont très peu enquêté sur l'état des connaissances et sur l'utilisation de l'AF dans les différents groupes de population. Le tableau 11 résume les recommandations adoptées par les différents pays pour la prophylaxie des ATN et l'enrichissement en AF des denrées alimentaires (Kötter Spirgi 1999).

Figure 5

L'aliment de base «le plus important»

Différences régionales

Réponses les plus fréquentes à la question: «Quel est l'aliment de base le plus important?»



Base: chiffres entre parenthèses

■ Total (809) ■ Suisse alémanique (505)
■ Suisse romande (204) ■ Tessin (100)

D'après Brot-Monitor Schweiz 2000

Dans son travail de diplôme, Mme Linda Kötter Spirgi a réuni les recommandations de différents pays relatives à la supplémentation périconceptionnelle en folates et en acide folique. Les trois présentés montrent les mesures et recommandations adoptées par plusieurs pays: les Pays-Bas, la Grande-Bretagne et l'Australie (tableaux 12 à 14) ; le rapport couvre également le Canada, le Danemark, la France, l'Allemagne, la Norvège, la Suède et les États-Unis (Kötter Spirgi 1999).

Les USA, le Canada, la Hongrie et le Chili seront retenus ici comme exemples de pays ayant enrichi en AF un aliment de base.

Aux USA, la farine de blé est enrichie avec 140 µg d'AF depuis le 01.01.1998. Cette mesure fournit un apport supplémentaire de 100 µg d'AF et, en raison des habitudes alimentaires, de 80 µg pour les femmes. Le Canada a adopté les mêmes dispositions. En Hongrie, la farine est enrichie avec 160 µg d'AF, 0,8 µg de vitamine B₁₂ et 880 µg de vitamine B₆ (pour 100 g) depuis 1998. Ainsi, l'apport journalier fourni par 200 g de pain est de l'ordre de 200 µg d'AF, 1 µg B₁₂ et 1,08 mg B₆.

Au Chili, la farine est enrichie avec 2,2 mg d'AF par kg depuis le début de l'an 2000. Dans ce pays, environ 11 % des femmes en âge de procréer présentent des valeurs inférieures à 80 ng/ml, donc déficitaires. Une consommation de 200 g de pain leur apporterait un apport supplémentaire de 360 µg d'AF.

En Amérique, depuis l'introduction de l'enrichissement obligatoire, les résultats suivants ont été enregistrés: par détermination des concentrations sanguines en folates et en Hcy, il a été attesté que la seule supplémentation en AF a induit une augmentation de l'acide folique sérique de 4,6 à 10 ng/ml. La prévalence des valeurs d'AF basses (inférieures à 3 ng/ml) est tombée de 22 % à 1,7 %, ce qui est une diminution très significative. De même, la valeur moyenne de l'Hcy est passée de 10,2 à 9,3 µmol/l et la prévalence des valeurs élevées de Hcy (supérieures à 13 µmol/l) est tombée de 18,7 à 9,8 %. Le groupe témoin ne présentait aucune modification significative. L'enrichissement en AF a permis une amélioration significative de l'apport en AF aux USA, surtout dans les groupes de la population d'âge moyen ou avancé (Jacques 1999).

En Californie, les valeurs des folates sériques sont de même montées de 12,6 à 18,7 ng/ml et on a observé une nette augmentation des valeurs foliques (Lawrence 1999).

Récemment, les valeurs de l'étude NHANES III (1988–94) ont été comparées avec l'étude NHANES (CDC 2000). La valeur

moyenne des folates érythrocytaires est passée de 160 ng/ml avant l'enrichissement à 293 ng/ml après l'enrichissement. Tout aussi impressionnants sont les résultats concernant les femmes en âge de procréer. La valeur folique sérique moyenne est montée de 6,3 à 16,2 ng/ml et la CFE de 181 à 315 ng/ml. Ainsi, le but – dépasser 220 ng/ml d'ici à 2010 – est déjà atteint (MMWR 2000).

Selon les pronostics, ce faible taux d'enrichissement devait conduire à une réduction de 20–25 % des ATN (Hoenein 2001). Les résultats ont été à peu près conformes à ces chiffres: 19 % pour les ATN, 23 % pour le spina-bifida.

En Grande-Bretagne, le rapport du comité COMA a conclu à la nécessité d'un enrichissement général à 240 µg AF pour 100 g de farine.

Dans les pays cités qui enrichissent actuellement un aliment de base, le potentiel préventif de l'AF n'est que partiellement exploité. Le Chili fait exception, qui obtient un apport de 490 µg d'AF pour une consommation journalière de 272 g de pain (Freire 2000). Il faut donc conseiller aux femmes en âge de procréer de continuer à prendre des suppléments d'AF.

5.6 Sécurité d'un enrichissement en acide folique de la farine de céréales

Il n'existe pas d'études faisant état d'effets négatifs de quantités élevées de folates naturels avec l'alimentation et il n'y a pas à craindre d'effets secondaires toxiques. L'AF a été ajouté à différentes reprises à des doses thérapeutiques de 15 à 20 mg sans provoquer d'effets secondaires toxiques (Eichholzer 2002a). La littérature aborde principalement les points suivants concernant les possibles effets négatifs (non toxiques) d'un apport folique élevé:

- L'AF lors d'une carence en vitamine B₁₂
- L'influence de l'AF sur l'apport en zinc
- L'AF et les antiépileptiques
- L'AF et des antagonistes de l'AF tels que le méthotrexate
- Réactions d'hypersensibilité à l'AF
- L'AF et le taux élevé de naissances gémellaires

La carence en vitamine B₁₂ conduit – comme exposé plus haut – à une anémie macrocytaire. Cette anémie peut éventuellement

Tableau 9

Enrichissement de la farine en acide folique

Consommation de farine en CH/personne/année	51 kg = 140 g / jour dont 60 – 65% pain et articles de boulangerie 35 – 40% autres: gâteaux, pizzas, biscuits, biscottes, mets à base de farine, bouillies pour petits enfants, etc.
Consommation de pain en CH/personne/année	50 kg = 135 g / jour (= 90 g farine)
Pertes lors de la transformation	12% (perte en AF lors de la cuisson)
Pertes évaluées (farine et pain non consommés)	13% (production-vente-consommation)
Moins la farine et le pain bio	10%

Doses recommandées

■ 70 µg / 100 g farine Recommandation des NAS/NRC 1974: «Proposed Fortification Policy for Cereal Grain Products». Remplacement des pertes survenant lors du processus de transformation, sans prise en compte d'une prophylaxie des ATN	= 65 µg AF / d
■ 140 µg / 100 g farine Recommandation de la FDA en 1993; enrichissement obligatoire aux USA et au Canada depuis 1998 CFE ~ 350 µg/l*) <i>contribuerait à éviter 20–25% des ATN</i>	= 125 µg AF / d
■ 300 µg / 100 g farine correspond aux possibilités légales en Suisse: besoin journalier AF (200 µg) par ration journalière de pain (100 g) CFE ~ 450 µg/l*) <i>contribuerait à éviter 40–45% des ATN</i>	= 275 µg AF / d
■ 350 µg / 100 g farine Recommandation du CCD (Center for Disease Control) 1994 (en cas d'apport alimentaire uniquement) CFE ~ 500 µg/l*) <i>contribuerait à éviter 45–50% des ATN</i>	= 320 µg AF / d

*) CFE: concentration des folates érythrocytaires (évaluation du folate intracellulaire)

D'après O. Tönz 2002

Tableau 10

Pertes en acide folique au cours de la fabrication du pain*1. Pertes lors de la cuisson*

n. Ranotra et Keagy (Cereal foods world 1995)

Travail de panification en direct (ou conduite de la pâte directe)	8%	méthode utilisée pour 70–75% des pains fabriqués
Panification en 2 temps (pâte semi-directe ou pâte levain-levure)	12–14%	env. 25–30% de la production de pain; tendance en hausse
Pertes moyennes	12%	

2. Pertes en pain et en farine dans les boulangeries (avant la vente)

Evaluation de M. Rudin (Ecole spécialisée Richemont, Lucerne)	5%
--	----

3. Pertes dans les ménages

Evaluation personnelle 6 – 10%	8%
--------------------------------	----

4. Farine et pains bio, exempts d'acide folique

actuellement 7,6%; en progression	10%
-----------------------------------	-----

Total des pertes	35%
-------------------------	------------

Total enrichissement: 3 mg/kg si 140 g farine/jour

= 420 µg AF/jour

Moins 35% pertes donne

275 µg/d =**~ 250 µg AF pour les femmes****~ 300 µg AF pour les hommes**

D'après O. Tönz 2002

Tableau 11

Récapitulation des recommandations pour la supplémentation en acide folique à titre de prophylaxie des ATN

Recommandations pour la prévention des ATN, complémentation en acide folique et mise en application dans différents pays.

Pays	Recommandations pour la prévention des ATN	Enrichissement des aliments de base	Campagnes d'information
Australie	Alimentation saine, riche en folates, plus supplément d'acide folique (500 µg) pour toutes les femmes planifiant une grossesse ou susceptibles d'être enceintes	Volontaire (100 µg par unité référence de farine, pain, riz, pâtes etc.)	Bandes dessinées en 1997. Pharmaceutical Society en 1997. Plusieurs autres campagnes, par ex. avec Kellogg's, supermarchés en coopération avec le gouvernement
Canada	Alimentation saine, riche en folates, plus supplément vitaminé contenant 400 µg acide folique pour toutes les femmes susceptibles d'avoir un enfant	obligatoire (140 µg par 100 g de céréales en grains)	pas d'informations
Danemark	Pour toutes les femmes, régime alimentaire ou supplémentation assurant un apport de 400 µg de folates. Et supplément de 400 µg pour les femmes qui ont un désir d'enfant	Non recommandé	pas d'informations
France	En discussion; programmées pour automne 1999	pas d'informations	Prévues pour automne 1999
Allemagne	Supplément de 400 µg pour les femmes souhaitant une grossesse	Sujet non abordé	Initiatives privées, par ex. industrie pharmaceutique, médias, sociétés médicales
Pays-Bas	400 µg dans l'alimentation ou en supplémentation	Non autorisé	Campagne nationale d'une année, septembre 1997; initiatives privées, par ex. industries pharmaceutiques
Norvège	Supplément de 400 µg pour toutes les femmes en âge de procréer	Non autorisé	pas d'informations
Suède	Pas de recommandations à ce jour	Non autorisé	pas de campagne
Suisse	Alimentation riche en folates et supplément de 400 µg pour toutes les femmes en âge de procréer	Env. 300 µg par 100 g de farine (une seule minoterie, en Suisse romande)	Initiatives privées, par ex. industrie pharmaceutique, RP, sociétés médicales, «Offensive Acide folique» soutenue par des fonds pour l'acide folique, lancée en janvier 2000
Royaume-Uni	Pour toutes les femmes: suppléments folates/acide folique (alimentation, aliments enrichis, suppléments). Pour les femmes envisageant une grossesse: 400 µg en supplément médical/alimentaire	A titre volontaire	Campagne de la Health Education Authority (automne 1995 – printemps 1998)
USA	400 µg provenant de l'alimentation, aliments enrichis, suppléments (Public Health Service, 1992) pour toutes les femmes en âge de procréer. Alimentation variée plus 400 µg sous forme de suppléments ou d'aliments enrichis (Institute of Medicine, 1998) pour toutes les femmes en âge de procréer	Obligatoire (140 µg par 100 g de céréales en grains)	March fo Dimes. Campagnes locales. The National Folic Acid Campaign – 1999

D'après Kötter Spirgi L. 1999

Tableau 12

Mesures et recommandations relatives à une prophylaxie aux Pays-Bas

Une campagne minimale a été menée à l'échelon national ainsi que deux campagnes intensives à l'échelon régional.

Recommandations

Les femmes qui souhaitent avoir un enfant doivent recevoir une dose journalière de 0,4 à 0,5 mg d'acide folique durant les 4 semaines précédant la grossesse et les 8 semaines suivant la conception, afin de réduire le risque d'un spina-bifida.

Objectifs de la campagne

de 1995: 70% des femmes ont connaissance, avant les dernières menstruations, des recommandations concernant l'utilité d'une supplémentation en acide folique avant la grossesse et 46% de ces femmes reçoivent effectivement un supplément d'acide folique au bon moment.

Public-cible

Les femmes qui souhaitent avoir un enfant.

Deux ans après la mise en œuvre des recommandations par les Pays-Bas, soit en 1995, une lettre a été adressée personnellement aux professionnels de la santé et le sujet a été présenté dans les revues médicales nationales et aux associations spécialisées. En outre, les femmes qui souhaitaient avoir un enfant avaient été informées de manière plus approfondie au moyen de supports audiovisuels.

Parallèlement à cette campagne nationale, en 1995, une étude a diffusé dans les médias locaux de deux régions des informations très ciblées visant essentiellement à combler les différences d'origine sociale face aux ATN.

Evaluation

Dans quatre régions des Pays-Bas, une enquête a été menée auprès des femmes avant (1995) et après la campagne (1996), à l'occasion de la première ou de la deuxième visite prénatale chez le gynécologue, donc au cours des premières semaines

de la grossesse. 90% des grossesses faisant l'objet de ces deux enquêtes étaient planifiées.

Résultats

	1995	1996	Objectifs
Taux des femmes qui ont entendu parler de l'acide folique avant la dernière menstruation	41,7%	77,3%	70%
Taux des femmes qui ont pris de l'acide folique avant leur grossesse	25,1%	53,5%	
Taux des femmes qui ont pris de l'acide folique durant la période cruciale	4,8%	21,0%	46%

Concernant l'information des femmes, ce sont les campagnes médiatiques menées à l'échelon national qui ont joué le plus grand rôle; les programmes régionaux n'ont pas apporté d'amélioration significative de l'information.

Les objectifs de la campagne ont été presque atteints. Les différences quant au niveau d'information et au comportement s'aplanissent; il n'a cependant pas été possible de remédier aux différences dues à l'origine sociale.

Ont pris de l'acide folique durant la période recommandée:

	1995	1996
Niveau de formation bas	2,4%	16,5%
Niveau de formation moyen	5,0%	22,6%
Niveau de formation élevé	9,9%	32,1%

Coûts

Aucun chiffre n'est disponible, mais selon une évaluation, les coûts sont moins élevés que ceux prévalant, par exemple, en Grande-Bretagne.

D'après M. Eichholzer, 2001f

Tableau 13

Mesures et recommandations relatives à une prophylaxie en Grande-Bretagne

Une pré-campagne a été menée en 1995, et, en 1996/97, une campagne d'envergure nationale (responsable: «Health Education Authority» (HEA).

Objectifs

Augmenter d'au moins 400 µg la consommation d'acide folique/folates chez les femmes en âge de procréer, à l'aide d'aliments naturellement riches en acide folique et/ou d'aliments enrichis en acide folique ou encore à l'aide de suppléments d'acide folique; améliorer les connaissances des femmes et des professionnels de la santé sur la nécessité d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique; augmenter sur le marché le nombre d'aliments enrichis en acide folique et étiquetés en conséquence; proposer des suppléments d'acide folique correctement dosés.

Groupes-cible

1. Les femmes qui planifient une grossesse, les femmes en âge de procréer, les jeunes
2. Les professionnels de la santé et autres spécialistes ainsi que les enseignants et les journalistes
3. Le secteur commercial (industrie alimentaire et industrie pharmaceutique)

Activités

En 1995, le «Report from the Advisory Group» a été remis aux responsables de la santé et transmis à la «Health Food Manufacturers Association», en vue de la rallier à la cause de l'enrichissement des aliments. La pré-campagne a révélé que les médecins généralistes et les sages-femmes étaient les meilleures sources d'informations.

En 1996 la «Public Education Campaign» est lancée, avec des activités de relations publiques à la radio, à la télévision, dans la presse quotidienne, dans les revues et au moyen de bro-

chures. Des activités s'adressant aux adultes et en partie aux jeunes ont été organisées à tous les niveaux (communal, régional, national).

Au cours de la 3^e année (1997), un label a été mis à la disposition de l'industrie alimentaire, dans le cadre du «folic acid labeling scheme» – label qui attire l'attention des consommateurs sur les différents teneurs en acide folique des aliments enrichis (cf. ci-après).

Evaluation

Des enquêtes ont été menées auprès de femmes en âge de procréer avant la campagne (1995) puis en 1996, 1997 et en 1998 en vue d'évaluer leurs connaissances, leur point de vue et leur comportement. D'autres enquêtes ont été menées en 1997 et en 1998 auprès de femmes enceintes depuis peu.

Résultats

Les femmes en âge de procréer connaissent beaucoup mieux l'importance de l'acide folique dans la prévention du spina-bifida. En 1995, 9% citaient spontanément l'acide folique comme étant une question nutritionnelle importante au moment de la grossesse; en 1998, elles étaient 49%. Chez les femmes enceintes, ce pourcentage a passé de 53% en 1997 à 66% en 1998. Le pourcentage des femmes qui prenaient de l'acide folique au moment de la planification de leur grossesse a passé de 24% à 38%, celui des femmes qui ont pris de l'acide folique au cours des 12 premières semaines de leur grossesse planifiée, de 54% à 68%.

Coûts

2,3 millions de £ sur trois ans (pré-campagne et campagne principale).

D'après M. Eichholzer, 2001f

Tableau 14

Mesures et recommandations relatives à une prophylaxie en Australie*Recommandations*

Les femmes sont encouragées à augmenter leur consommation d'aliments riches en acide folique et à consommer quotidiennement un supplément d'acide folique à 0,5 mg, un mois avant la conception et trois mois après.

Mesures prises

Plusieurs campagnes ont été menées par l'Etat ou par des organisations non-étatiques.

En 1997, par exemple, une bande dessinée a été produite, destinée en particulier aux jeunes femmes, qui planifient de moins en moins leurs grossesses.

En 1997, également, l'Association des pharmaciens a lancé une campagne destinée à sensibiliser les femmes à l'importance de l'acide folique. Les médias ont informé les pharmaciens et autres praticiens du domaine de la santé sur l'importance de l'acide folique dans la prévention des ATN. Les pharmaciens impliqués ont distribué une brochure ainsi que du matériel (autocollants, papillons, affiches) et un autocollant pense-bête «Thinking of a baby? Ask your pharmacist about FOLATE». En même temps, les médias signalaient aux femmes que les pharmaciens étaient en mesure de leur fournir des informations sur l'acide folique.

La «Kellogg's and Northcott Society», une association qui s'occupe de patients présentant un spina-bifida, a lancé en 1998 une importante campagne dont le slogan était «Don't be late with folate», destinée à sensibiliser les consommateurs à l'importance des céréales pour petit-déjeuner qui sont enrichies en acide folique pour couvrir le besoin journalier en folates.

En 1999, les grands distributeurs ont lancé une nouvelle campagne baptisée «Folate – make it part of your day». Du matériel d'information a été mis à la disposition des clients; au rayon des produits frais, les clients ont été informés sur les fruits et légumes riches en acide folique en plus de l'allégation-santé autorisée.

En outre, il a été possible de gagner l'«Australian New Zealand Food Authority» (ANZFA) à la cause de l'enrichissement des aliments en acide folique. Une allégation-santé («Health claim») peut figurer sur les denrées alimentaires contenant plus de 40 µg d'acide folique par portion. Plus de 100 aliments portent déjà cette allégation-santé. L'ANZFA a également élaboré un logo santé que le fabricant peut, s'il le souhaite, apposer sur les aliments riches en acide folique (cf. plus bas).

Evaluation

Selon Henry et al. (2000), les données disponibles sont insuffisantes pour l'évaluation de ces campagnes. Sur les 140 femmes enceintes questionnées en 1999 lors de l'examen de contrôle chez le gynécologue, moins d'un tiers ont indiqué avoir pris des suppléments d'acide folique conformément aux recommandations; 32% n'en ont pris qu'une fois leur grossesse confirmée. 13% ont indiqué avoir pris des préparations multivitaminées durant la période cruciale. Ces préparations ayant des teneurs en acide folique très différentes, elles ne sauraient avoir un effet préventif assuré. La prise périconceptionnelle d'acide folique était associée aux trois variables «grossesse planifiée» (43% vs. 6% de grossesses non planifiées), «caisse-maladie» (privée vs. publique 64 vs. 25%) et «niveau de formation» (élevé vs. bas: 45 vs. 18%). La situation s'est certes améliorée par rapport aux enquêtes précédentes, mais le pourcentage des femmes qui prennent de l'acide folique conformément aux prescriptions reste cependant modeste et n'a pratiquement pas évolué depuis 1995 (Marsack et al., 1995; Bower et al., 1997).

D'après M. Eichholzer, 2001f

être corrigée par de hautes doses d'AF prises à raison de 5 mg et plus par jour. Une carence en vitamine B₁₂ peut ainsi être masquée, et une symptomatologie carentielle neurologique peut apparaître – même sans anémie – dans le système nerveux central, avec paresynthésies symétriques, perte du sens des vibrations et éventuellement même troubles de la marche. Des médecins restent sceptiques et objectent qu'un apport général élevé en AF pourrait augmenter le nombre des patients présentant ce type de symptômes, vu que, l'anémie, facilement reconnaissable, n'apparaît pas chez ces patients; le diagnostic précoce d'une carence en vitamine B₁₂ devient alors plus compliqué.

On peut dire à ce sujet:

■ Une carence en vitamine B₁₂ consécutive à une malabsorption liée à l'âge ou à une malnutrition est relativement fréquente dans la population âgée. Herbert avance un taux de 16% pour les USA. Dans la plupart des cas, cette carence n'est pas grave et ne provoque pas de symptômes cliniques notables. Elle peut toutefois être associée à un grand nombre de symptômes non spécifiques tels que perte d'appétit, perte de poids, fatigue, sécheresse de la peau et des muqueuses, brûlures de la langue, etc. Les carences plus graves sont dues surtout – mis à part les régimes exclusivement végétariens (végétaliens et nourrissons nourris au sein par des mères végétaliennes) et certaines anomalies très rares du métabolisme –, à un déficit de la protéine de transport de la vitamine B₁₂ (facteur intrinsèque). L'«anémie pernicieuse» qui en résulte – elle doit son nom au prof. Biermer qui l'a décrite pour la première fois à Zurich en 1872 – est une maladie auto-immune survenant à tout âge, mais plus fréquente chez les personnes âgées. L'incidence totale dans la population est de 1–2%. Selon l'auteur, dans 11 à 33% des cas, les déficits neurologiques en cas d'anémie pernicieuse interviennent sans ou avant la manifestation d'anémie (Eichholzer 2002a). Il serait théoriquement pensable qu'une prophylaxie globale à l'acide folique augmente légèrement ce pourcentage, mais vu les doses d'AF relativement faibles administrées à titre prophylactique, le risque n'est pas vraisemblable.

Les troubles neurologiques mentionnés sont très rapidement réversibles grâce à des injections de vitamine B₁₂. Les déficits neurologiques partiellement irréversibles sont dus

aux années écoulées avant l'établissement d'un diagnostic ou d'une thérapie.

- Lors de la découverte de l'acide folique (années 40), des cas isolés ont été décrits, et on a suspecté la prise d'AF d'avoir même aggravé la symptomatologie neurologique d'anémie pernicieuse (Eichholzer 2002a). Depuis lors, ce genre d'incident n'a plus jamais été rapporté, et les craintes sur ce sujet sont donc à classer comme étant sans fondement.
- Pour le médecin traitant, il est plus simple d'établir le diagnostic d'un trouble neurologique lié à une carence en vitamine B₁₂ si, parallèlement, se présente une anémie macrocytaire typique. Mais comme celle-ci est relativement fréquemment absente, il n'est plus permis, dans la médecine moderne, d'exclure un déficit en vitamine B₁₂ du fait de l'absence de modification de l'hémogramme. Il faut procéder à un dosage de la vitamine B₁₂ dans le sang ou utiliser d'autres méthodes modernes de laboratoire.
- En ce qui concerne les craintes de masquer un déficit en vitamine B₁₂ par des prises élevées d'AF, l'America Board of Nutrition a fixé une limite supérieure de 1 mg (= 1000 µg) pour les apports à long terme de suppléments d'AF, recommandation qui a également été reprise par les sociétés de nutrition D-A-CH.

L'influence de l'acide folique sur les apports en zinc pourrait concerner l'ensemble de la population. Mais de récentes investigations ont clairement montré que l'influence sur l'absorption intestinale est nulle ou, du moins, minime (Eichholzer 2002a).

Les liens entre la supplémentation en AF et les anti-épileptiques (particulièrement la phénytoïne) et les antagonistes de l'AF concernent seulement certains groupes de patients qui sont sous contrôle médical et chez qui il faudra évaluer l'augmentation des besoins que produirait une alimentation supplémentée en AF.

Le *méthotrexate* est un antagoniste de l'AF qui est un agent thérapeutique utilisé comme cytostatique, ainsi que dans les maladies non-néoplastiques telles que l'arthrite rhumatoïde. Les patients qui sont traités avec du méthotrexate peuvent avoir un déficit d'AF et des réserves réduites de folates. Certains effets secondaires du méthotrexate ont des signes cliniques ressemblant à une carence en folates. A dosage élevé, l'acide folique peut agir favorablement sur les effets secondaires du méthotrexate (Eichholzer 2002a).

Des réactions d'hypersensibilité à l'acide folique n'ont été observées que très rarement, sous forme de modifications de la peau, démangeaisons, spasmes bronchiques ou réactions anaphylactiques. Dans un cas, la réaction était causée par la tartrazine contenue dans une préparation d'acide folique. Chez un patient ayant présenté des réactions anaphylactiques, on a signalé des anticorps IgE à l'albumine de l'acide folique. On ne connaît pas d'allergie à l'acide folique pur (Eichholzer 2002a).

En 1992, dans son étude d'intervention hongroise, Czeizel avait déjà constaté un chiffre particulièrement élevé de naissances gémellaires dizygotes (1,2% contre 0,9% $p = 0,03$) dans le groupe vitaminé – comparé au groupe placebo (Czeizel 1992). Plus récemment, une étude suédoise a repris ce thème. Il s'agit d'une étude non randomisée. Dans le groupe sous prophylaxie à l'AF, il a été constaté 2,8% de naissances gémellaires contre 1,5% dans le groupe témoin sans AF. Les auteurs soulignent cependant que la mortalité intra-utérine et postnatale est plus élevée lors de naissances gémellaires (principalement prématurées) et que les lésions cérébrales sont plus fréquentes. Si cela est avéré, selon nos calculs, la prophylaxie à l'AF augmenterait de 0,2% l'incidence des troubles moteurs – cérébraux en Suisse, c'est-à-dire que, sur 5000 naissances, un enfant de plus serait atteint de troubles moteurs cérébraux.

Cependant, l'étude MRC sur la prophylaxie secondaire des ATN par hauts dosages d'AF (4 mg) n'a pas fait apparaître une augmentation des naissances gémellaires; dans la grande étude chinoise, dans laquelle l'AF est également utilisé en monosubstance, il a en outre été enregistré non pas une élévation du nombre des naissances gémellaires, mais au contraire une légère diminution (Wang 2001). L'étude hongroise ayant utilisé un complexe multivitaminé, on est en droit d'attribuer ce phénomène à d'autres vitamines. Chez des femmes népalaises, la complémentation en vitamine A ou en bêta-carotène (provitamine A) a induit une réduction de la mortalité maternelle au cours de la grossesse, mais a été liée à un nombre plus élevé de naissances multiples (Katz 2001). Aux États-Unis, par contre, on n'a pas constaté d'augmentation du nombre des jumeaux depuis l'introduction de la prophylaxie à l'AF (Berry, communication personnelle). La crainte d'une augmentation du nombre des naissances gémellaires par l'AF est donc sans fondement.

5.7 Enrichissement supplémentaire en vitamine B₁₂

La vitamine B₁₂ joue un rôle important dans le métabolisme de l'Hcy et a été associée, ainsi que l'AF, aux études pathogénétiques sur les ATN et les lésions cardio-vasculaires. Son importance se définit comme suit:

- La vitamine B₁₂ est, ainsi que l'AF, un facteur de risque supplémentaire et indépendant dans les ATN (Kirke 1993).
- La vitamine B₁₂ est une coenzyme absolument nécessaire pour permettre et renforcer l'action de l'AF pour limiter l'Hcy (Fowler 2001).
- La vitamine B₁₂ est, en cas d'apport élevé en AF (dès env. 0,4–0,5 mg), un facteur limitant dans la réduction de l'Hcy (Quinlivan 2002).

Bien qu'un déficit en vitamine B₁₂ ne soit pas fréquent chez les jeunes, on peut supposer, en raison des facteurs susmentionnés, qu'une supplémentation en vitamine B₁₂ peut aider à prévenir les ATN. Herbert souligne que 2000 ATN ont été évitées aux USA chaque année par une prophylaxie combinée (Herbert 1997).

En outre, chez nombre de patients âgés, les besoins en vitamine B₁₂ seraient mieux couverts avec une prise marginale de B₁₂. Contrairement à ce qui se passe lors d'une anémie pernicieuse, il manque à ces patients, non pas le «facteur intrinsèque», c'est-à-dire la protéine de transport, mais l'aptitude à libérer la vitamine B₁₂ de son lien à la protéine. L'acide folique synthétique supplémenté est au contraire bien résorbé même chez les personnes âgées.

La «cofortification» à la vitamine B₁₂ contribuerait à l'amélioration de la prophylaxie de l'athérosclérose ou des maladies cardio-vasculaires (maladies coronariennes, infarctus du myocarde, attaque cérébrale), en réduisant le facteur de risque de l'Hcy par B₁₂. L'étude d'intervention conduite par Schnyder sur les patients qui ont déjà des lésions vasculaires a utilisé l'AF ainsi que la vitamine B₁₂ (Schnyder 2001). De même, HOPE 2 et SEARCH, études de prévention cardio-vasculaire encore en cours, utilisent outre l'AF des suppléments de vitamine B₁₂ dosés à 1 mg.

En cas d'anémie pernicieuse, la situation est plus difficile. En effet, la protéine porteuse manque ici et une petite dose supplé-

mentaire de vitamine B₁₂ est sans effet. Il n'y a guère que 1 % de la dose de B₁₂ complémentée qui puisse, indirectement, être résorbée par ces patients. Pour prévenir une anémie pernicieuse et les déficits neurologiques qui en résultent, il faudrait administrer de très fortes doses de vitamine B₁₂ (on parle de 20–1000 µg par jour) (Herbert 1997, Eichholzer 2002a). Ces doses ne seraient pas possibles, ne serait-ce qu'à cause de la législation sur les denrées alimentaires (le besoin journalier normal est fixé à raison de 1 µg dans l'ONutr). De plus, il serait problématique de donner à l'ensemble de la population des quantités journalières d'une vitamine 25 fois supérieures à la norme, dans l'unique but de prévenir chez un petit nombre de patients une maladie très facile à traiter individuellement. Vu le haut niveau scientifique de notre réseau médical, il n'y pas à craindre que des neuropathies par carence de vitamine B₁₂ ne soient pas dépistées, même sans anémie.

En Hongrie, la farine est enrichie avec 1 µg de vitamine B₁₂/100 g depuis 1998 (Czeizek 1998). Des postulats analogues ont été acceptés aux Etats-Unis (Herbert 1997) et en Grande-Bretagne (Quinlivan 2002), où il est expressément dit que le but est d'optimiser la réduction de l'Hcy ou la prophylaxie des maladies cardio-vasculaires et non de prévenir un hypothétique «camouflage d'une carence en vitamine B₁₂».

Pour toutes ces raisons, on recommandera donc également en Suisse d'ajouter 1 µg de vitamine B₁₂ par 100 g ou 10 µg par kg de farine. Ainsi nous nous situons, comme pour l'acide folique, dans les limites légales. En dessous d'un dosage à 1000 µg par jour, la vitamine B₁₂ n'est pas toxique.

5.8 Suivi

Rappelons, une fois encore, qu'il y a chaque année en Suisse de 70 à 80 enfants (ou fœtus) atteints d'ATN. Sous la responsabilité de la Société suisse de pédiatrie et de l'OFSP, les cliniques de pédiatrie ainsi que quatre centres d'échographie obstétricale (Bâle, Genève, Lucerne, Zurich) participent actuellement à un recensement des ATN chez les nouveau-nés. Dans le protocole d'étude, il est aussi demandé des informations sur la supplémentation en acide folique pendant la phase périconceptionnelle.

On dispose de trop peu d'informations sur l'approvisionnement en AF et sur le statut folique des différents groupes de la popula-

tion suisse, spécialement des femmes en âge de procréer, tout particulièrement pendant la phase périconceptionnelle. Mais une intervention avec enrichissement d'un aliment de base pré-suppose que ces données soient connues. Cette enquête de base devrait dans un très proche avenir dégager les informations suivantes:

- Données sur la nouvelle consommation des folates alimentaires, des denrées enrichies en AF et des suppléments.
- Détermination du nouveau statut folique – c'est-à-dire CFE et Hcy – des différents groupes sains de la population et des groupes à risque.
- Recensement quantitatif de la consommation de certains aliments, en particulier le pain et les autres produits de boulangerie, le but étant de calculer l'apport en AF après l'enrichissement d'un aliment de base et de recenser les groupes à risque qui ne consomment pas, ou pas suffisamment, cet aliment.

Ces recensements serviront de base et seront complétés par les contrôles effectués après l'enrichissement de la farine quand il s'agira d'évaluer les effets de cette intervention sur l'incidence des malformations fœtales, des maladies cardio-vasculaires et de différents types de cancer. Ils correspondent aux mesures du programme d'enrichissement que préconisent Wharton et Booth (Wharton 2001).

Conclusions finales et mesures

6 Conclusions finales et mesures

6.1 Conclusions finales

- 1** Le développement normal du tube neural et des autres organes exige un apport alimentaire suffisant en acide folique. L'expérience montre que les femmes en âge de procréer reçoivent souvent trop peu d'acide folique et ont un apport insuffisant. Elles ont ainsi un risque accru de donner naissance à un enfant atteint d'ATN, ce qui, en Suisse, se vérifie dans environ une grossesse sur 1000.
- 2** Un supplément journalier de 400 µg d'AF au moins 4 semaines avant le début de la grossesse et pendant les 12 semaines qui suivent la conception réduit le risque d'ATN dans une proportion de 40 à 100%, comme l'ont montré diverses études. L'acide folique peut aussi réduire le risque de malformations telles que bec-de-lièvre, malformation des voies urinaires et anomalies cardiaques. De plus, des liens sont maintenant reconnus entre le statut folique maternel et certaines maladies de l'enfant, telles que les leucémies et les tumeurs.
Il faudrait donc prescrire à toutes les femmes en âge de procréer qui n'appliquent pas une méthode de contraception sûre de supplémenter leur alimentation avec 400 µg d'acide folique. Cette prise peut se faire sous forme de comprimés ou par la consommation d'aliments obligatoirement enrichis en AF, puisqu'une alimentation saine et naturelle n'est pas en mesure d'offrir ces quantités journalières.
- 3** La prophylaxie par l'enrichissement d'un aliment de base est pleinement efficace. Les expériences à l'étranger ont montré que la farine panifiable est l'aliment le plus indiqué. Un enrichissement avec 3 mg d'AF par kg de farine représente un supplément de 275 µg d'AF pur pour une consommation de 140 g de farine par jour, ce qui assure une protection suffisante. Une telle mesure serait d'un coût minime, 2 centimes par an et par personne.
- 4** Pour l'ensemble de la population, cet enrichissement de la farine en AF n'a pas pour seul avantage d'éviter de nombreuses malformations graves chez l'enfant. L'AF et la vitamine B₁₂ réduisent le taux sanguin d'Hcy, facteur de risque indépendant pour les maladies vasculaires. Les personnes qui reçoivent un apport suffisant en AF présentent un risque nettement plus faible de maladies coronariennes que celles qui sont déficitaires. Les données sur la prévention du cancer par l'AF sont encourageantes: elles ne concernent pour l'instant qu'un petit nombre de cancers, mais qui sont très fréquents.
- 5** Une quantité importante d'AF ajouté aux aliments peut masquer une carence en vitamine B₁₂ en cas d'anémie pernicieuse (déficit d'un facteur intrinsèque). La limite supérieure a donc été fixée à 1 mg d'AF pour l'apport des additifs alimentaires. Pour la Suisse, un enrichissement de 300 µg pour 100 g de farine ne peut donc pas générer de risque. Cependant, la vitamine B₁₂ ayant en soi une action prophylactique sur les ATN et sur la réduction de Hcy, il serait recommandé de prendre simultanément l'AF et 1 µg de B₁₂ pour 100 g de farine pour la prophylaxie des ATN et des maladies cardio-vasculaires.
- 6** Les données recueillies sur l'approvisionnement et le statut folique, en particulier des différents groupes à risque, sont encore insuffisantes et il serait urgent de les recenser en vue de documenter l'enrichissement en AF et assurer ainsi un suivi critique de l'enrichissement en AF et en B₁₂.

Dans les années 20, la Suisse avait été la première nation au monde à introduire une prophylaxie d'envergure par l'iode contre les goitres et par la suite une prophylaxie par le fluor contre les caries dentaires. On aurait donc peine à comprendre qu'elle reste sur la touche pour la prophylaxie par l'acide folique.

6.2 Mesures proposées

Dans l'optique de la médecine scientifique et préventive, le «Groupe de travail acide folique» propose les mesures suivantes pour la prophylaxie des ATN et pour l'amélioration de l'approvisionnement en acide folique de la population suisse:

- La farine panifiable, telle que définie aux art. 135 et 136 de l'ODAI, sera enrichie avec 3 mg d'acide folique pur et 10 µg de vitamine B₁₂ par kg de farine, afin d'offrir un apport supplémentaire en acide folique de 275 µg et environ 1 µg de B₁₂ par jour. C'est la façon la plus efficace, la plus sûre et la plus économique d'atteindre le but recherché.
- L'enrichissement en acide folique non contrôlé des autres denrées alimentaires devra être réexaminé.
- Des mesures juridiques seront introduites pour la mise en application.
- La population sera informée des mesures prévues.
- Des informations et des données seront récoltées sur l'apport en acide folique et le statut en acide folique en vue de vérifier l'efficacité des mesures introduites.
- Les recommandations actuelles pour la prophylaxie des ATN seront diffusées jusqu'à la mise en application des mesures recommandées; après quoi, un nouveau texte sera publié.

Liste des figures et des tableaux

7 Liste des figures et des tableaux

	page
Figure 1: Structure de l'acide folique et des folates	24
Figure 2: Métabolisme de l'acide folique et de l'homocystéine	25
Figure 3: Développement du tube neural, localisation des anomalies du tube neural et cliché d'un spina-bifida	31
Figure 4: Influence de l'acide folique sur les taux sanguins d'homocystéine	41
Figure 5: L'aliment de base «le plus important»	49
Tableau 1: Acide folique – apport recommandé	27
Tableau 2: Teneur en acide folique des aliments	28
Tableau 3: Nombre des nouveau-nés présentant une ATN dans les cliniques de chirurgie pédiatrique 1998–2000	32
Tableau 4: Etudes d'observation et études de cas/témoins	34
Tableau 5: Etudes d'intervention avec de l'acide folique	35
Tableau 6: Multivitaminés et réduction du risque d'anomalies congénitales autres que les ATN	37
Tableau 7: Valeurs pré-prandiales d'homocystéine (Hcy) totale (µmol/l) chez des sujets sains	40
Tableau 8: Assimilation et statut de l'acide folique/pathologies cardio-vasculaires	44
Tableau 9: Enrichissement de la farine en acide folique	51
Tableau 10: Pertes en acide folique au cours de la fabrication du pain	52
Tableau 11: Récapitulation des recommandations pour la supplémentation en acide folique à titre de prophylaxie des ATN	53
Tableau 12: Mesures et recommandations relatives à une prophylaxie aux Pays-Bas	54
Tableau 13: Mesures et recommandations relatives à une prophylaxie en Grand-Bretagne	55
Tableau 14: Mesures et recommandations relatives à une prophylaxie en Australie	56

Bibliographie

8 Bibliographie

Berry R, Li Z, Erickson J, Li S, Moore C, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L, Gindler J, Hong S, Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–1490.

Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J. Periconceptional use of vitamins and the prevention of conotruncal heart defects: evidence from a population-based case-control study. 4th Ann Epidemic Intell Serv Conf 1995; p.56.

Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–1519.

Boushey C, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049–1057.

Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects: evidence from a case control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 613–619.

Bower C, Wald NJ. Vitamin B₁₂ deficiency and the fortification of food with folic acid. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 787–793.

Bower C, Blum L, O'Daly K, Higgins C, Loutsky F, Kosky C. Promotion of folate for the prevention of neural tube defects: knowledge and use of periconceptional folic acid supplements in Western Australia, 1992 to 1995. *Aust N Z J Public Health* 1997; 21: 716–721.

Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, Rorke LB, Meadows AT. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med* 1993; 329: 536–541.

Büttiker V, 2000. Données encore non publiées.

Brot-Monitor, Suisse 2000. Rapport.

Butterworth CE, Jr, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 73–97.

Cavadini C, Decarli B, Grin J, Michaud PA. Habitudes alimentaires d'un groupe d'adolescents suisses. In: *Ernährung von 14–20*. Hrsg. Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE), CH 3001 Bern, 2001; 81: 33–38.

CDC (Center for Disease Control and Prevention). Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States, 1995 and 1998. *MMWR* 1999; 48: 325–327.

CDC (Center for Disease Control and Prevention). Folate Status of women in childbearing age – United States 1999. *MMWR* 2000; 49: 962–965.

Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow R, Terry P, Tishler PV, Willett WC, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of folate and vitamin B₆ and risk of myocardial infarction in US-Physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136–143.

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.

Czeizel AE, Controlled studies of multivitamin supplementation of pregnancy outcomes. In: *Maternal Nutrition and Pregnancy Outcomes*, eds. Keen CL, Bendich A, Willhite CC. NY Acad Sci 1993a; 678: 266–275.

Czeizel AE, Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993b; 306: 1645–1648.

Czeizel AE, Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995a; 20: 4–16.

Czeizel AE, Limb-reduction defects and folic acid supplementation. *Lancet* 1995b; 345: 932.

Czeizel AE, Merhala Z: Bread fortification with folic acid, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ in Hungary. *Lancet*: 1998; 352: 1225.

COMA, Committee on Aspects of Food Policy. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social subjects (50). London: The stationery office, 2000.

Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657–659.

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.

Daly S, Mills J, Molloy M, Conley M, Lee Y, Kirke P, Weir D, Scott J. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666–1669.

D-A-CH, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, 2000. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt: Umschau/Braus-Verlag.

Drugan A, Weissman A, Evans MI: Screening for neural tube defects. *Clinics in Perinatology* 2000; 28: 279–287.

EDMZ (Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale). Nährwertverordnung vom 26. Juni 1995 (Stand am 1. Januar 1996). Art. 9 Abs. 2 (SR 817.021.55).

EDMZ (Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale). Nährwertverordnung. Änderung vom 30. Januar 1998. Anhang 1: Art. 5 Abs. 2, 8 Abs. 3 und 9 Abs. 1 und 2; Anhang 2: Art. 5 Abs. 2 und 9 Abs. 2).

Eichholzer M, Lüthy J, Gutzwiller F, Stähelin HB. The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in the prevention of cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Int J Vitam Nutr Res* 2001a; 71: 5–17.

Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly* 2001b; 131: 539–549.

Eichholzer M, Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. Unpublizierter Bericht im Auftrag des BAG, Fachstelle Ernährung (Kredit No 00.000525), 2001c.

M. Eichholzer, J. Lüthy, U. Moser, HB. Stähelin, F. Gutzwiller. Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002a; 91: 7–16.

Eichholzer M, Weil C, Stähelin HB, Moser U, Lüthy J. Prävention der Spina bifida durch Folsäure. Soll Getreidemehl auch mit den Vitaminen B₁ und B₆ angereichert werden? *Schweiz Zschr GanzheitsMedizin*, 2002b, 14: 64–74.

Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204–210.

Ford ES, Byers TE, Giles WH. Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 592–598.

Fowler B, Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediat* 1998; 157: S60–66.

Fowler B, The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int.* 2001; 59 (Suppl 78): 221–229.

Fowler B, Litynski P. 2002. persönl. Mitteilung.

Freire W, Hertrampf E, Cortes F. Effect of folic acid fortification in Chile: preliminary results. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: S42–S43.

Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, Nemoto T, Graham S. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340–348.

Giles WH, Kittner SJ, Croft JB, Anda RF, Casper ML, Ford ES. Serum folate and risk for coronary heart disease: results from a cohort of US adults. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 490–496.

Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 265–273.

Graham S, Hellman R, Marshall J, Freudenheim J, Vena J, Swanson M, Zielezny M, Nemoto T, Stubbe N, Raimondo T. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in Western New York. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 552–566.

Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witterman J, Rubba P, Bellet H, Wautrechts JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA* 1997; 277: 1775–1781.

Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, McCrum EE, Gey KF, Whitehead AS, Evans AE. The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM* 1996; 89: 571–577.

Hediger, Dissertation 2002 (im Druck).

Henry A, Crowther CA. Universal periconceptional folate supplementation: chasing a dream? *Med J Aust* 2000; 172: 407–408.

Herbert V, Bigaouette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B-12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 572–573.

Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–1614.

Hess S, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF. A national survey of iron and folate status in pregnant woman in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71: 268–273.

Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryology. *Lancet* 1965; i: 1254.

Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Torfs CP, Hine RJ, Pogribna M, Rozen R, James SJ. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 623–630.

Homocysteine, Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894–898.

Honein MA, Paulozzi LJ, Matews TJ, Erickson JD, Wong L-Y. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285:2981.

Hurst J, Folsäure in der Prävention von Spina bifida: Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden? Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 2000.

Jacob S, Wie ernähren sich die potenziell Schwangere und die Schwangere. Monatsschr Kinderheilk. 2001; 149 (Suppl. 1): S7–S16.

Jacques P, Selhub J, Bostom A, Wilson P, Rosenberg I. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 1999; 340: 1449–1454.

Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. Hum Mol Genet 2000; 9: 993–1000.

Katz J, West KP, Khatry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK, Shrestha SR. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. Intern J Epidemiol 2001; 30: 802–807.

Keen CL, Zidenberg-Cherr S. Should vitamin-mineral supplements be recommended for all women with childbearing potential? Am J Clin Nutr 1994; 59 (suppl): 532S–539S.

Kirke PN, Daly LE, Elwood J. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. Arch Dis Child 1992; 67: 1442–1446.

Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. Q J Med 1993; 86: 703–708.

Kim Y-I, Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tubes. Nutr Rev 1999; 57: 314–321.

Klevay LM, The homocysteine theory of arteriosclerosis. Nutr Rev 1992; 50: 155.

Koch MC, Stegmann K, Ziegler A, Schröter B, Ermer A. Evaluation of the MTHFR C677T allele and the MTHFR gene locus in a German spina bifida population. Eur J Pediatr 1998; 157: 487–492.

Kötter Spirgi L, Folic acid and prevention of spina bifida: how is the scientific evidence implemented in various countries. Studienarbeit, Nachdiplomstudium in Humanernährung, ETH Zürich, 1999.

Laurence KM, James N, Miller M, Tennant G, Campbell H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. BMJ 1981; 282: 1509–1511.

Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo M. Trends in serum folate after food fortification. Lancet 1999; 354: 915–916.

Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hichok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. Epidemiol 1995; 6: 211–218.

Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. Arch Intern Med 2000; 160: 3258–3262.

Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. N Engl J Med 1998; 338: 1009–1015.

Marsack C, Alsop C, Kurinczuk J, Bower C. 1995; 162: Pre-pregnancy counselling for the primary prevention of birth defects: rubella vaccination and folate intake. Med J Aust 162: 403–406.

Mills J, Rhoads G, Simpson J, Cunningham G, Conley M, Lassman M, Walden M, Depp O, Hoffman H. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. N Engl J Med 1989; 321: 430–435.

Mills JL, Scott JM, Kirke PN, McPartlin JM, Conley MR, Weir DG, Molloy AM, Lee YJ. Homocysteine and neural tube defects. J Nutr 1996; 126: 756S–760S.

Milunsky A, Jick H, Jick S, Bruell C, MacLaughlin D, Rothman K, Willett W. Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262: 2847–2852.

Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, Conley MR, Weir DG, Scott JM. Thermolabile variant of 5,10-Methylnetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591–1593.

MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.

Morrison HL, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996; 275: 1893–1896.

Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215–224.

Mulinare J, Cordero J, Erickson J, Berry R. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141–3145.

Müller E, Brubacher G, Dirren H, Helming A, Schär M, Stähelin HB. Ernährung der Einwohner ländlicher Gebiete. Eine Erhebung in der Schweiz. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto, 1987.

Müller H, Neubestimmung und Bewertung der Folsäuregehalte von ausgewählten Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft. *Ern Umsch* 1995; 42: 170–174.

Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A, Li Z, Moore CA, Hong SX, Berry RJ. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1051–1056.

Nestlé Nutrition, Nutri-Trend-Studie 2000 der Nestlé Suisse S.A. mit Unterstützung durch das Bundesamt für Gesundheit. Vertragsnummer: 00.000017.

O'Brien MM, Kiely M, Flynn A, Gibney MJ, Strain JJ. Folate intakes in Irish women. *Ann Nutr Metab* 2001; 45 (Suppl. 1): 60.

Pagano G, Lieber M. Aufnahme von Vitaminen und Mineralstoffen aus angereicherten Nahrungsmitteln bei Schulkindern aus verschiedenen Kantonen. ETH Zürich, Nachdiplomstudium Humanernährung, Rüschlikon 1997.

Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Importance of both folic acid and vitamin B₁₂ in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002; 359: 227–228.

Rieder MJ, Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid. *Clin Perinatol* 1994; 21: 483–503.

Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359–364.

Rust P, Takats S, Elmadfa I. Attitudes of the Austrian population on the consumption of fruit and vegetables. *Ann Nutr Metab* 2001; 45 (Suppl. 1): 218.

Scanlon KS, Ferencs C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, Willett WC. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology* 1998; 9: 95–98.

Schaller DR, Olson BH. A food industry perspective on folic acid fortification. *J Nutr* 1996; 126: 761S–764S.

Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–1600.

Scott JM, How does folic acid prevent neural tube defects? *Nature Medicine* 1998; 4: 895–896.

Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD. Periconceptional vitamin use and reduced risk of conotruncal and limb defects in California. *Teratology* 1994; 49: 372 (Abstr.).

Shaw GM, Schaffer D, Velie E, Morland K, Harris J. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995a; 6: 219–226.

Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risk of orofacial clefts in children born to woman using multivitamins containing folic acid periconceptually. *Lancet* 1995b; 345: 393–396.

Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944–950.

Smithells R, Sheppard S, Schorah C, Seller M, Nevin N, Harris R, Read A, Fielding A. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1981; 56: 911–918.

Smithells R, Nevin N, Seller M, Sheppard S, Harris R, Read A, Fielding D, Walker S, Schorah C, Wild J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.

Steegers-Theunissen RP, Folate metabolism and neural tube defects: a review. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1995; 61: 39–48.

Stevenson RE, Allen WP, Shashidhar P, Best R, Seaver L, Dean J, Thompson S. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics* 2000; 106: 677–683.

Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartman TJ, Tangrea JA, Rautalahti M, Sehlub J, Virtamo J, Taylor PR. Pancreatic cancer risk and nutrition related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 535–541.

Suter PM, Häsler E, Locher R, Vetter W. Homozystein: Ein kardiovaskulärer Risikofaktor? *Praxis* 1999; 88: 259–272.

Sutter-Leuzinger A, Sieber R. Beurteilung des Verbrauchs an Nahrungsenergie, Energieträgern, Nahrungsfasern, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen. Hrsg. Bundesamt für Gesundheit Bern, 1998; 28–50.

Swain RA, St. Clair L. The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. *J Fam Pract* 1997; 44: 138–144.

Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case control study. *Lancet* 2001; 358: 1935–1940.

Todesco L, Angst C, Litynski, Loehrer F, Fowler B, Haefeli WE. Methylentetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma homocysteine and age. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1003–1009.

Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995; 51: 71–78.

Tönz O, Photo Kinderspital Luzern.

Tönz O, Lüthy J (Eidgenössische Ernährungskommission). Folsäure zur primären Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Ärzte Z*, 1996a; 77: 569–573 und *Bull BAG* vom 29.4.1996b.

Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O. Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Med Wochenschr* 1996c; 126: 177–187.

Tönz O, unpublizierte Daten 2001.

Tönz O, Vom Sinn und Zweck einer generellen Folsäureprophylaxe. Zum heutigen Stand des Wissens über ein modernes «Wundermittel». *Schw Med Forum* 2002; 2: 303–310.

Tucker KL, Selhub J, Wilson PWF, Rosenberg IH. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126: 3025–3031.

Vergel R, Sanchez L, Heredero B, Rodriguez P, Martinez A. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagnosis* 1990; 10: 149–152.

Vitamin Info, Zürich. Folsäure – ein Vitamin zur Vorbeugung von Missbildungen, 1998.

Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events. The Kuopio ischemic heart disease risk factor study. *Circulation* 2001; 103: 2674–2680.

Wald NJ, Law M, Jordan R. Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1998; 351: 834.

Wang H, Berry PJ, Li 2 et al: Mutiple birth among women who took folio acid during early pregnancy – sino – USA Project. *Pediat perinat Epidemiol* 2001; 15; A 35.

Wharton B, Booth I. Fortification of flour with folic acid. *BMJ* 2001; 323: 1198–1199.

Werler MM, Shapiro S, Mitchell A. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1257–1261.

Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B₁₂, and pyridoxal 5'-phosphate (B₆) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 209–217.

Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1632–1637.

Notes

