

Université de Montréal

**La prise d'acide folique en période
périsconceptionnelle**

**Une étude sur la concordance aux directives cliniques
canadiennes et sur l'impact sur la prévalence des
malformations congénitales au Québec**

par

Audrey-Ann Richard-Tremblay

Université de Montréal

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de Pharmacie
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicaments et santé des populations

Septembre 2012

© Audrey-Ann Richard-Tremblay, 2012

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

La prise d'acide folique en période périconceptionnelle
Étude sur la concordance aux directives cliniques canadiennes et sur l'impact sur la
prévalence des malformations congénitales au Québec

Présenté par :

Audrey-Ann Richard-Tremblay

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Lucie Blais, président-rapporteur
Dr. Anick Bérard, directeur de recherche
Dr. Elham Rahme, membre du jury

Résumé

La prise d'un supplément d'acide folique en période préconceptionnelle réduit le risque d'une anomalie du tube neural (ATN), une malformation du système nerveux. Dans le but d'en réduire la prévalence, la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada a émis de nouvelles directives cliniques en 2007 qui tenaient compte de différents facteurs de risque pour les ATN et pour qui la dose recommandée variait selon le profil de risque de la femme, allant de 0,4 à 5,0 mg d'acide folique. Jusqu'à présent, peu de données sont disponibles sur les effets de la prise d'une haute dose d'acide folique.

Les objectifs de cette étude étaient: 1) d'évaluer la concordance entre la supplémentation en acide folique chez les femmes enceintes et les nouvelles recommandations canadiennes; 2) d'identifier les déterminants d'une utilisation concordante et 3) d'évaluer si la prise de hautes doses d'acide folique en période périconceptionnelle réduisait le risque de malformations congénitales autre que les ATN.

Pour répondre à ces objectifs, une étude transversale et une étude écologique ont été effectuées. La première incluait 361 femmes enceintes recrutées aux cliniques d'obstétriques du CHU Sainte-Justine et la deuxième utilisait le Registre Québécois des Grossesses, issu du jumelage de trois banques de données administratives au Québec (RAMQ, Med-Écho et ISQ), où 152 392 couples mère-enfant ont été identifiés.

Seul 27% des femmes enceintes ayant participé à l'étude transversale avaient une supplémentation en acide folique, avec ou sans ordonnance, concordante aux lignes directrices canadiennes. La concordance variait selon leur profil de facteurs de risque pour les ATN. Notre étude écologique montre que la prévalence annuelle de l'utilisation de haute dose d'acide folique (avec ordonnance) en période périconceptionnelle a augmenté de 0,17% à 0,80% ($p < 0,0001$) entre 1998 et 2008 et que la prévalence des malformations congénitales majeures a augmenté de 15% au cours de la même période (3,35% à 3,87%, $p < 0,0001$).

Les résultats de nos deux études montrent que l'acide folique n'est pas largement utilisé par les femmes en âge de procréer et ce, peu importe la dose. De nouvelles campagnes de santé publique devront être mises sur pied, afin d'inciter les femmes à consommer de l'acide folique avant et pendant leur grossesse. Également, la prise de haute dose d'acide folique ne semble pas avoir diminué le risque de malformations congénitales, à l'échelle populationnelle.

Mots-clés : acide folique, anomalie du tube neural, guide de pratique clinique, vitamines, multivitamines, grossesse, malformations congénitales majeures, malformations cardiaques

Abstract

The use of folic acid during the preconceptional period reduces the risk of neural tube defects (NTD), a malformation of the nervous system. In order to reduce its prevalence, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada proposed new practice clinical guidelines, in 2007, on the use of pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation for the prevention of NTDs, with specific recommendations to prevent recurrences and occurrences among women with intermediate to high health risk factors and for whom the dose was different.

The objectives of this study were to evaluate the concordance between the new guidelines and folic acid use in real life; 2) to identify predictors associated with a recommended folic acid supplementation, and 3) to evaluate if the use of folic acid could reduce the risk of congenital malformations other than NTDs.

A cross-sectional study and an ecological study have been conducted. 361 women were recruited in obstetrics outpatient clinic at the CHU Ste-Justine for the first study and 152,392 pregnancies and babies were identified in the Quebec Pregnancy Registry, which results from the linkage of three administrative health care databases from Quebec (RAMQ, Med-Echo and ISQ) for the second study.

Only 27% of the women recruited for the first study had periconceptional folic acid supplementation intake that was concordant with guideline. Concordance varied according to their health risk factors profile for NTD. Our ecological study showed that the annual prevalence of periconceptional folic acid use increased from 0.17% to 0.80% ($p < 0,0001$) from 1998 to 2008 and birth prevalence of major congenital malformations increased by 15% (3.35% to 3.87%, $p < 0,0001$) during the same period.

Our findings highlight the fact that folic acid is not widely used by women of childbearing age, regardless of the dose. There is a need for new public health programs to encourage women to consume folic acid every day before and during pregnancy. Moreover, the use of high dose folic acid does not seem to be correlated with a decline in the prevalence of major congenital malformations, on a populational level.

Keywords: Folic acid, neural tube defects, major congenital malformations, cardiac defects clinical guidelines, pregnancy, vitamins, multivitamins

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	xi
Remerciements.....	xiii
1. Introduction	1
1.1 <i>Problématique</i>	1
1.2 <i>Objectifs</i>	3
2. Recension de la littérature.....	4
2.1 <i>Les anomalies du tube neural</i>	4
2.1.1 La neurulation	4
2.1.2 Les formes d'anomalies du tube neural	4
2.1.3 Prévalence des anomalies du tube neural	5
2.2 <i>Épidémiologie et facteurs de risques</i>	6
2.2.1 Différences géographiques et origines ethniques.....	6
2.2.2 Race.....	7
2.2.3 Prédispositions génétiques	8
2.2.4 Déficience en acide folique	9
2.2.5 Le diabète.....	11
2.2.6 Obésité	12
2.2.7 Épilepsie et acide valproïque.....	14
2.3 <i>Les effets cliniques d'une déficience en acide folique</i>	16
2.3.1 L'indicateur du statut sanguin de folate.....	16
2.3.2 Le RBC folate optimal pour la prévention des ATN	17
2.4 <i>La prévention des anomalies du tube neural</i>	18
2.4.1 Recommandations cliniques pour la réduction de la prévalence des ATN	18
2.4.2 Fortification obligatoire des aliments en acide folique.....	20
2.4.3 Les campagnes de prévention et les sources d'information sur l'acide folique.....	23
2.5 <i>Les folates synthétiques ou naturels ?</i>	27
2.5.1 Apport quotidien d'acide folique de source naturelle	27
2.5.2 Lecture des étiquettes nutritionnelles	29
2.5.3 L'impact de la consommation de folates sur le statut de folate (RBC folate)	30
2.5.4 Apport quotidien d'acide folique synthétique	31
2.6 <i>Connaissance et prévalence d'utilisation des suppléments d'acide folique</i>	32
2.7 <i>L'acide folique et les autres issues de grossesses</i>	35
2.7.1 Les malformations cardiaques	35
2.7.2 Les autres malformations congénitales.....	38
2.7.3 Les grossesses multiples.....	39
2.8 <i>Diagnostic prénatal des anomalies du tube neural</i>	41
2.8.1 Test de l'alpha-fétoprotéine sérique maternelle	41
2.8.2 Test de l'alpha-fétoprotéine et de l'acétylcholinestérase du liquide amniotique	41
2.9 <i>L'acide folique: pharmacodynamique et pharmacocinétique</i>	42
2.9.1 Découverte de l'acide folique	42
2.9.2 La structure et les fonctions de l'acide folique.....	43
2.9.3 Les propriétés pharmacocinétiques de l'acide folique.....	44

2.9.4	Interactions drogues-acide folique	47
2.10	Conclusion	49
3.	Méthodologie	51
3.1	<i>Étude 1: Évaluation de la concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les directives cliniques canadiennes</i>	51
3.1.1	Devis de recherche	51
3.1.2	Population Source	52
3.1.3	Méthode de sélection des sujets.....	52
3.1.4	Déroulement de l'étude et méthode de collecte des données.....	53
3.1.5	Définition des variables	54
3.1.6	Analyses statistiques	57
3.1.7	Considérations éthiques et formulaire de consentement	58
3.2	<i>Étude 2 : Tendance annuelle dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et la prévalence des malformations congénitales</i>	59
3.2.1	Devis de recherche	59
3.2.2	Population source	60
3.2.3	Méthode de sélection des sujets.....	65
3.2.4	Définition des variables	66
3.2.5	Analyses statistiques	69
4.	Résultats	72
4.1	<i>Premier article : Concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les directives cliniques canadiennes</i>	72
4.2	<i>Deuxième article: Tendance annuelle dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et la prévalence des malformations congénitales</i>	93
5.	Discussion générale	117
5.1	<i>Évaluation de la concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les directives cliniques canadiennes</i>	124
5.1.1	Forces	124
5.1.2	Limites	127
5.1.3	Généralisabilité des résultats	129
5.1.4	Données manquantes et puissance statistique.....	130
5.2	<i>Tendance annuelle dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et la prévalence des malformations congénitales</i>	131
5.2.1	Force.....	131
5.2.2	Limites	132
5.2.3	Généralisabilité des résultats	133
6.	Conclusion	135
7.	Bibliographie	i
8.	Annexes	xxi
	Annexe I : Formulaire de consentement remis aux femmes pour l'étude 1.....	xxii
	Annexe II : Questionnaire auto-administré remis aux femmes pour l'étude 1.....	xxv

Liste des tableaux

Tableau 1. Pays avec une politique de fortification obligatoire en acide folique de la farine.....	24
Tableau 2. Sources alimentaires de folates, Diététistes du Canada.....	28

Liste des figures

Figure 1. Structure chimique de l'acide folique	43
Figure 2. Jumelage des bases données administratives formant le Registre Québécois des grossesses.	65

Liste des abréviations

ACASS	Alberta Congenital Anomalies Surveillance System
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFP	Alpha-fétoprotéine
AFPLA	Alpha-fétoprotéine du liquide amniotique
AFPSM	Alpha-fétoprotéine sérique maternelle
AHFS	American Hospital Formulary Service
ARN	Acide ribonucléique
ATN	Anomalies du tube neural
CAI	Commission d'accès à l'information
CCADTC	Classification canadienne des actes diagnostics, thérapeutiques et chirurgicaux
CCHS	Canadian Community Health Survey
CCI	Classification Canadienne des interventions
CDC	Centers for disease control and prevention
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM-10-CA	Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10 ^e version
CIM-9	Classification International des maladies, 9 ^e version
DV	Daily value
FDA	Food and drug administration
FPGS	Folylpolyglutamate synthase
GARE	Grossesse à risque
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
ISQ	Institiut de la statistique du Québec
MCC	Malformations congénitales cardiaques
MCM	Malformations congénitales majeures
Med-Écho	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

MS	Méthionine synthase
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux
MTHFR	5,10-méthylènetétrahydrofolate
NAM	Numéro d'assurance maladie
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OR	Odds ratio
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RBC folate	Red blood cell folate, concentration érythrocytaire de folate
RCSAC	Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales
RCT	Étude clinique randomisée
RDA	Recommended daily allowance
RQG	Registre Québécois des Grossesses
RR	Risque relatif
SOGC	Société des Obstétriciens et Gynécologues Canada
THF	Tétrahydrofolate
TMP	Thymidine monophosphate
USA	United States of America

Remerciements

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à ma directrice de recherche, Dr. Anick Bérard, pour ses précieux conseils, sa disponibilité, son expérience et ses connaissances scientifiques qui m'ont permis de réaliser mes projets de recherche dans le cadre de ma maîtrise.

Je remercie également tous les membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer mon mémoire et pour le temps consacré à ce travail.

Un merci spécial à Odile Sheehy pour sa collaboration, ses nombreux conseils, sa patience et sa participation à ce projet. Au cours des nombreuses heures à travailler en sa compagnie, j'ai énormément appris. Je tiens aussi à saluer les étudiants et autres membres de l'équipe de recherche du Dr. Anick Bérard au Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine avec qui j'ai collaboré, tant pour les échanges formateurs que nous avons eus, que pour leur aide et leur amitié.

Je souhaite remercier les organismes qui m'ont offert un soutien financier au cours de ma maîtrise en m'octroyant des bourses de formation: la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, le Fond André-Boivin, la Fondation Ste-Justine / Fondation des étoiles, le Réseau de formation en recherche périnatale du Québec (QTNPR-IRSC) et le Fond de Recherche en Santé du Québec (FRSQ)

Finalement, je désire remercier ma famille pour leurs encouragements et leur soutien au tout au long des deux dernières années.

1. INTRODUCTION

1.1 Problématique

Le tube neural représente le système nerveux primitif de l'embryon, qui se développera pour former le cerveau et la moelle épinière. Les anomalies du tube neural (ATN), tel que l'anencéphalie et le spina bifida, sont des malformations congénitales résultant d'un défaut de fermeture du tube neural au moment de l'embryogénèse. Les études cliniques et observationnelles montrent que la prise d'acide folique en période périconceptionnelle (avant et en début de grossesse) réduit de 50% (1) à 90% (2, 3) le risque d'ATN. Les premières recommandations pour une supplémentation en acide folique chez les femmes en âge de procréer ont été émises par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis en 1992, suivi du *Canadian College of Medical Geneticists* en 1993. Les différentes autorités en santé publique n'étaient pas convaincues que les campagnes d'éducation permettraient à elle seules d'atteindre les objectifs en matière de supplémentation. Ainsi, la fortification en acide folique de certains produits céréaliers, tels la farine, la semoule de maïs et les pâtes alimentaires, est devenue obligatoire en 1999. Au Canada, la prévalence des ATN a diminué de 46% entre 1997 et 2002 (4), une diminution largement attribuée à cette politique de santé publique. L'amélioration du diagnostic prénatal et l'augmentation subséquente du nombre d'interruption de grossesses électives, tout comme l'augmentation de l'utilisation de multivitamines / acide folique ont également joué un rôle dans cette réduction (5).

En 2004, le Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales (RCSAC) estimait que 4 naissances (vivantes ou mortinaissances) sur 10 000 étaient affectées par une ATN (6), une prévalence relativement faible lorsque comparée aux malformations

cardiaques (104 cas sur 10 000 naissances) (7). Malgré tout, les ATN représentent la deuxième cause de mortalité infantile parmi les malformations congénitales, après les anomalies cardiaques (8).

Au cours des dernières décennies, les ATN étaient considérés comme l'une des seules malformations congénitales pouvant être prévenues par la prise d'acide folique. Toutefois, les évidences récentes montrent que la prise d'acide folique diminue également les risques de malformations cardiaques (9, 10), du tractus urinaire et de fentes labiales et palatines (11).

Malheureusement, il existe encore aujourd'hui des lacunes au niveau de la transmission de l'information sur les bienfaits de la prise d'acide folique aux femmes en âge de procréer. La proportion de femmes qui ont déjà entendu parler d'acide folique a considérablement augmenté ces dernières années (52% en 1995 versus 84% en 2005). Pourtant, peu de femmes savent que l'acide folique aide à prévenir les anomalies congénitales (19%) et qu'elles doivent commencer leur supplémentation avant la grossesse (7%) (12). Également, les connaissances sur les bienfaits de cette vitamine varient entre les femmes; par exemple, les femmes non-caucasiennes, entre 18 et 24 ans, moins éduquées et avec un statut socioéconomique plus faible ont moins de chance d'avoir entendu parler d'acide folique (12, 13).

En 2007, la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada a proposé de nouvelles lignes directrices sur l'utilisation d'acide folique en période périconceptionnelle, avec des recommandations spécifiques pour la prévention des occurrences et des récurrences des ATN, pour les femmes ayant certains facteurs de risque ou de moins bonnes habitudes de vie. Pour celles-ci, une haute dose d'acide folique (5 mg au lieu de 1 mg) est à privilégier. Au Québec, l'acide folique de plus de 1 mg doit être prescrit par un médecin alors que les faibles doses sont disponibles en vente libre. Or, peu d'informations sont disponibles sur les risques et les bénéfices de l'acide folique à haute dose.

Jusqu'à maintenant, la concordance entre les plus récentes lignes directrices et la prise d'acide folique n'a pas été évaluée dans la population Canadienne. Les habitudes de prescription d'acide folique à haute dose par les professionnels de la santé ne sont pas connues, tout comme l'impact de ces doses sur la prévalence des malformations congénitales.

1.2 Objectifs

Les objectifs de ce projet de recherche sont :

1. Évaluer la concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en vitamines / acide folique et les nouvelles directives cliniques canadiennes;
2. Identifier les déterminants d'une supplémentation périconceptionnelle en vitamines / acide folique concordante aux nouvelles directives cliniques canadiennes;
3. Évaluer les tendances entre la prévalence d'utilisation de haute dose d'acide folique en période périconceptionnelle et la prévalence des malformations congénitales majeures dans le temps;
4. Évaluer les tendances entre la prévalence d'utilisation de haute dose d'acide folique en période périconceptionnelle et la prévalence de certaines sous-catégories de malformations congénitales majeures dans le temps.

2. RECENSION DE LA LITTÉRATURE

2.1 Les anomalies du tube neural

2.1.1 La neurulation

La neurulation est le processus de formation du tube neural. À la fin de la deuxième semaine post-fécondation, l'embryon est un disque didermique formé de cellules épiblastiques et hypoblastiques (14). La neurulation débute au 19^e jour lorsqu'il y a épaississement du disque et formation de la plaque neurale. Cette plaque est large à l'extrémité craniale et étroite à l'extrémité caudale et constitue l'origine du cerveau et de la moelle épinière respectivement. Les bordures latérales de la plaque s'élèvent pour former les crêtes neurales (20^e jour) et ainsi délimiter la gouttière neurale. Ces crêtes se rapprochent jusqu'à leur fusion dans la région cervicale, à la mi-longueur de l'embryon. La fermeture du tube progresse simultanément en direction caudale et craniale. Les extrémités ouvertes du tube neural sont appelées neuropores. Le neuropore cranial se ferme au 25^e jour alors que le neuropore caudal complète la fermeture au 28^e jour (14). Au 28^e jour, la neurulation est terminée.

2.1.2 Les formes d'anomalies du tube neural

Le terme "anomalies du tube neural" (ATN) s'applique à une variété de malformations qui découlent d'un défaut de fermeture du tube neural lors de l'embryogénèse (15). L'anencéphalie est la forme la plus sévère des ATN, puisque tous

les enfants atteints meurent à la naissance. L'anomalie est dite ouverte : le tissu nerveux est désorganisé et exposé à la base du crâne (16, 17). Un cas de spina bifida *cystica* se développe si un défaut ouvert se produit à l'extrémité caudale (au niveau de la moelle épinière), une condition variable où de façon commune, la moelle épinière est exposé donnant lieu à un myélocèle ou myéломéningocèle. Les myéломéningocèles sont les plus fréquents et caractérisés par une herniation des tissus nerveux. Ce type d'anomalie amène de nombreux problèmes cliniques tels que la paralysie des jambes, l'incontinence urinaire et fécale, anesthésie de la peau et souvent des déformations des hanches, des genoux et des pieds, selon le site et la taille de la lésion. Les cas de spina bifida, s'ils ne sont pas traités, peuvent mourir dans les 6 premiers mois d'une méningite ou d'hydrocéphalie (17). Les avancées chirurgicales, principalement la dérivation du liquide céphalo-rachidien par un système de valve, permet à la majorité des cas d'atteindre l'âge adulte (18). Toutefois, les infections des valves et leur mauvais fonctionnement sont responsables de la mortalité associée au spina bifida chez les adultes (19).

Le spina bifida *occulta* est une forme mineure des anomalies du tube neural puisqu'elle est "fermée" (recouverte de peau) et il n'y a pas d'herniation des tissus nerveux (15). Cette anomalie est considérée comme une malformation du système musculo-squelettique et non pas comme une anomalie du tube neural. Toutefois, environ 1 cas de spina bifida *occulta* sur 50 est d'une variété plus complexe et des déficits neurologiques sont impliqués lorsque l'anomalie affecte le tissu nerveux (17).

2.1.3 Prévalence des anomalies du tube neural

Le Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales (RCSAC) estime que la prévalence des ATN au Canada est de 4 cas par 10 000 naissances (6). Les données provenant d'Éco-Santé Québec montre que la prévalence est légèrement plus élevée dans la province du Québec, soit 5,1 cas par 10 000 naissances (vivantes et mortinaissances) (20). Entre 1983 et 1993, le taux de mortalité infantile associée aux anencéphalies et au spina bifida a respectivement diminué de 65% et 69% (21). Malgré tout, les ATN demeurent les troisièmes malformations congénitales en importance associées à la

mortalité infantile (22). Aux États-Unis, la prévalence est plus importante qu'au Canada. Les données de 21 systèmes de surveillance des anomalies congénitales montrent, pour la période 2003-2004, une prévalence 5,37 cas (anencéphalie et spina bifida) par 10 000 naissances vivantes (23).

2.2 Épidémiologie et facteurs de risques

2.2.1 Différences géographiques et origines ethniques

Mondialement, la prévalence des ATN est hétérogène. Entre 1944 et 1968, il s'agissait d'une des malformations les plus communes sur les îles britanniques (South Wales, Irlande et Écosse) et elles étaient responsables d'un nombre important de décès néonataux et infantiles. La prévalence était alors de 8 cas pour 1000 naissances pour ces trois régions, comparativement à 3 cas sur 1000 dans la région de Londres (17). À la même époque, la prévalence variait entre 0,32 et 0,38 cas d'anencéphalie et de spina bifida, respectivement, par 1000 naissances pour la Finlande et le reste du continent Européen (24). Ces différences géographiques à l'intérieur même de l'Angleterre et à travers l'Europe suggéraient que les populations d'origine irlandaise et écossaise étaient plus à risque pour les anomalies du tube neural (24).

Au Canada, un gradient décroissant d'est en ouest constant était observable pour la prévalence des ATN, mais non-présent pour les autres types d'anomalies congénitales. Entre 1966 et 1969, la prévalence des ATN variaient de 1,5 par 1000 naissances en Colombie-Britannique (ouest) à 4,1 cas par 1000 naissances au Nouveau-Brunswick (est) à (24).

Un gradient similaire est observable en Inde, où des taux aussi haut que 8 et 8,8 cas par 1000 naissances ont été rapportés dans les régions où la population était principalement d'origine Sikh (24). Ce risque plus élevé persiste après migration : la prévalence au sein de la population d'origine sikh en Colombie-Britannique (1983) était

de 2,86 cas par 1000 naissances comparativement à 1,26 cas par 1000 naissances pour l'ensemble de la province canadienne (25).

Les femmes provenant du Nord de la Chine sont également plus à risque d'ATN. En 1986-1987, la prévalence dans les 29 provinces chinoises variait entre 10,6 et 0,66 cas d'ATN par 1000 naissances, montrant un gradient géographique marqué Nord-Sud. La province de Shanxi montrait la prévalence la plus élevée à travers le monde (26). Encore aujourd'hui, les provinces du nord ont plus de cas d'ATN que les provinces du sud de la Chine (5,98 contre 0,90 cas par 1000 naissances totales) (27), un chiffre près de 10 fois plus élevé qu'en Amérique du Nord (28).

2.2.2 Race

La prévalence des ATN varie selon la race ou l'ethnicité de la mère. En Californie (1990-1994), les femmes hispanophones avaient 45% plus de risque d'avoir une grossesse affectée par une anencéphalie que les femmes caucasiennes (OR (odds ratio)=1,45; Intervalle de confiance (IC95%) [1,24-1,70]) alors que le risque était 55% moins élevé pour les femmes asiatiques (OR=0,44; IC95% [0,29-0,65]) (29). Plus récemment (1997-2005), les données américaines montrent que la prévalence de spina bifida est de 2,57 par 10 000 naissances vivantes chez les femmes blanches non-hispanophones, 3,26 par 10 000 naissances vivantes chez les femmes hispanophones et 0,8 par 10 000 naissances chez les femmes noires non-hispanophones (30).

Une étude canadienne de Ray JG *et al.* a évalué le risque d'ATN chez les femmes des premières nations, caucasiennes, asiatiques et noires. Après ajustement pour certains facteurs de risque, le risque était plus élevé chez les femmes des premières nations (OR=5,2; IC95% [2,1-12,9]) que chez les femmes blanches (31). Ces différences peuvent être attribuable tant aux facteurs environnementaux comme l'alimentation et la prise d'acide folique qu'à des facteurs génétiques non-connus.

2.2.3 Prédispositions génétiques

Les prédispositions génétiques sont un important facteur de risque pour les ATN. Les études familiales faites dans les îles Britanniques (1960-1970) montrent un risque de récurrence de 5% (17). Les études familiales canadiennes faites en 1980 montrent que le risque de récurrence est de 2,1% en Colombie-Britannique (32), 2,2% en Alberta (33), 2,4% en Ontario et 4,5% au Québec (34). Ce risque semble dépendre du risque de base dans la population étudiée (35). De façon générale, le risque de récurrence des ATN lorsqu'il y a un historique de deux grossesses antérieures ou plus affectées, est doublé (4,8% vs. 2,1% en Colombie-Britannique) (32).

Lorsqu'un membre au premier degré est affecté par une ATN le risque est de 4%, indépendamment du risque de base dans la population (36). S'il s'agit d'un membre au deuxième degré, le risque est de 1 à 2% et de 0,5 à 1% pour un membre au troisième degré (36).

Seulement 5% des ATN se produisent dans les familles avec un historique positif alors que près de 95% des ATN se produisent dans les familles sans historique (37). Les antécédents personnels et familiaux d'anomalies du tube neural demeurent tout de même un important facteur de risque.

Des mutations génétiques de certaines enzymes maternelles impliquées dans le métabolisme de l'acide folique sont également des facteurs de risques pour les anomalies du tube neural. Un des gènes les plus étudiés est le 5,10-méthylènetétrahydrofolate (MTHFR) et plusieurs variants alléliques ont été identifiés. Les deux plus connus, A1298C et C677T, augmentent le risque d'ATN chez les mères homozygotes ou hétérozygotes (38).

2.2.4 Déficiencia en acido folique

Les premiers travaux sur la déficiencia maternelle en acido folique, au cours du développement embryonnaire des rats, ont été publiés par Nelson M. en 1960; les embryons survivants présentaient presque tous des malformations (39). Chez l'humain, des anomalies congénitales étaient observables suite à l'administration de l'aminoptérine, un antagoniste de l'acido folique. Parmi les 20 femmes ayant reçu ce médicament pour interrompre leurs grossesses, 5 n'ont pas avorté et 3 de ces fœtus présentaient de grave déformations (40). En 1965, une étude montre la présence d'une association entre une déficiencia au niveau du métabolisme de l'acido folique, révélé par un test biochimique, et les malformations congénitales (41). Toutefois, ces tests effectués après l'accouchement n'indiquaient pas nécessairement un défaut dans le métabolisme de l'acido folique au moment de l'embryogénèse.

Au cours de la même époque, les études épidémiologiques montraient un gradient social dans la prévalence des ATN, puisqu'elles étaient relativement rare chez les femmes de statut socioéconomique élevé (42). Plusieurs théories sur les différences entre les classes sociales ont été proposées et le groupe de Smithells RW. a exploré la possibilité que des différences nutritionnelles soient un facteur important dans l'étiologie des ATN. Le '*Leeds Pregnancy Nutrition Study*' a évalué prospectivement l'apport nutritionnel des femmes enceintes au cours du premier trimestre et l'impact sur les différentes issues de grossesses. Les mères des enfants atteints d'une anomalie du système nerveux central avaient des niveaux significativement plus bas d'acido folique érythrocytaire (Red Blood Cell folate, RBC folate) que les mères contrôles au cours du premier trimestre, soit 141 vs. 228 ng/ml ($p < 0,01$) (43). Cette observation était compatible avec l'hypothèse qu'une déficiencia sous-clinique en une ou plusieurs vitamines serait une des causes des ATN. Smithells proposait alors une supplémentation préconceptionnelle de certaines vitamines pour la prévention primaire des ATN.

La première étude évaluant l'impact d'une supplémentation pré- et périconceptionnelle publiée est celle du groupe de Smithells (44). Des femmes ayant des

antécédents d'ATN et planifiant leur grossesse ont reçu des multivitamines contenant 0,36 mg d'acide folique au moins 1 mois avant le début de la grossesse alors que les femmes contrôles, également avec des antécédents d'ATN, étaient déjà enceintes au moment du recrutement. Seulement un des 178 enfants/fœtus des mères supplémentées (0,6%) avait une ATN alors que 13 des 260 enfants/fœtus des mères contrôles avaient une ATN (5,0%). Toutefois, les résultats de cette étude ont été critiqués à cause de l'absence de randomisation (45).

Une première étude randomisée, contrôlée et en double-aveugle pour la prévention des récurrences des ATN a été publiée en 1981 par Laurence KM. Deux récurrences ont été observées chez les 60 femmes avec une supplémentation de 4 mg d'acide folique (3,3%) et 4 récurrences chez les 51 femmes avec placebo (7,8%). Les auteurs ont justifiés ces résultats non-significatifs par la non-observance au traitement des femmes, déterminée par une analyse sanguine de RBC folate (46).

D'autres études ont été conduites dans les années 1980 (47, 48) et même si ces dernières montraient une réduction de près de 80% du risque d'ATN chez les mères ayant déjà eu un enfant avec une ATN, l'absence de randomisation demeurait le principal point critiqué par la communauté scientifique (49). Les données sur l'association entre une déficience en acide folique et le risque d'ATN se sont accumulées pendant 20 ans et ce n'est qu'en 1990 que les résultats de deux grandes études cliniques randomisées avec placebo et en double-aveugle sont venus confirmer l'efficacité d'une supplémentation en acide folique pour la prévention des ATN. Entre 1983 et 1991 le *MRC vitamin research study group* a mené une étude multicentrique où les femmes avec antécédent d'ATN étaient éligibles. Un total de 27 cas d'ATN parmi les 1195 naissances a été observé; 6 dans les groupes avec un supplément de 4 mg d'acide folique (avec ou sans vitamines) et 21 dans les deux groupes contrôles (avec ou sans vitamines). Le *MRC vitamin research study group* montrait une diminution de 72% de la récurrence des ATN lorsque la mère avait une supplémentation en acide folique avant la conception (Risque relatif (RR)= 0,28; IC95% : [0,12-0,71]), mettant ainsi un terme à l'étude plus tôt que prévu (3).

Comme cette étude avait également un groupe dont la supplémentation comprenait des vitamines autres que l'acide folique, les résultats permettaient de croire que seul l'acide folique était responsable de l'effet préventif.

La deuxième étude, menée par le groupe de Czeizel AE, a évalué dans quelle mesure la supplémentation prévenait le risque d'une première occurrence d'ATN. Les femmes étaient randomisées pour recevoir soit un supplément vitaminé contenant entre autre 0,8 mg d'acide folique ou un supplément contenant des éléments traces, quotidiennement et au moins un mois avant la grossesse. Il n'y a eu aucun cas d'ATN dans le groupe de femmes avec un supplément d'acide folique (2104 naissances) et 6 cas dans le groupe de femmes avec suppléments d'éléments traces (2052 naissances) ($p=0,029$). Ces résultats indiquaient qu'une supplémentation préconceptionnelle en vitamines réduisaient également le risque d'une première occurrence d'ATN (2).

Suite à la publication de ces études, les autorités de santé publique de plusieurs pays ont recommandé que les femmes en âge de procréer aient une supplémentation en acide folique avant la grossesse dans le but de réduire le risque d'ATN (50, 51).

2.2.5 Le diabète

Le diabète est la maladie chronique la plus commune chez les femmes enceintes, affectant 4,8% des grossesses (52). L'association entre le diabète maternel les anomalies congénitales est établie depuis longtemps (53). Par exemple, l'*Atlanta Birth Defects Case-Control Study*, une étude populationnelle entre 1968-1980, montre un risque relatif de 15,5 (IC95% : [3,3-73,8]) pour les anomalies du système nerveux central chez les femmes souffrant de diabète insulino-dépendant comparativement aux femmes non-diabétiques (54). Des données plus récentes (1991-2000) montre que le risque d'ATN est 8 fois plus élevé chez les femmes avec un diabète pré-gestationnel (55).

Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie et un métabolisme altéré des glucides, des lipides et des protéines. Le diabète est aussi associé à une déficience relative ou absolue en sécrétion d'insuline et/ou de l'activité de l'insuline (56). Les modèles animaux suggèrent que l'hyperglycémie est associée aux ATN et serait le tératogène majeur dans les grossesses compliquées par le diabète (57). Des essais cliniques ont montré que la prise en charge préconceptionnelle et le contrôle glycémique diminuait la prévalence des malformations congénitales chez les enfants de mères diabétiques (58, 59). Une méta-analyse sur la prise en charge de ces patientes a montré une diminution de 64% du risque de malformations congénitales (RR=0,36; IC95% : [0,22-0,59]) (60). Également, plus le contrôle du glucose avant la conception est faible (taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}) élevée), plus le risque de malformations congénitales est grand (61, 62). Outre les ATN, les anomalies les plus communes associées à un diabète non-gestationnel sont : les anomalies du système cardio-vasculaire, du visage et les anomalies réductionnelles des membres (57).

La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) a émis des recommandations par rapport au diabète et à la grossesse, en 2007. Les femmes diabétiques devraient planifier leur grossesse et être prises en charge avant la conception afin de leur offrir des conseils sur l'optimisation du contrôle glycémique et la prise d'acide folique en période péri-conceptionnelle (57).

2.2.6 Obésité

Au Canada, la proportion de femmes en surpoids ou obèses (indice de masse corporelle (IMC) > 25 kg/m²) est de 53% (63). Les conséquences de ce surplus sont bien connues; un IMC élevé est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'ostéo-arthrite et le cancer (63). Les données de l'Enquête canadienne sur l'expérience de la maternité indique que 21% des femmes présentaient un surplus de poids et 14% étaient obèses avant le début de leur grossesse (64). Un IMC pré-gestationnel élevé a un impact sur plusieurs issues obstétricales : la visibilité des

structures fœtales lors de l'échographie est sous-optimale, l'augmentation du risque d'avortement spontané, l'hypertension gestationnelle, le diabète gestationnel et l'augmentation du risque de césarienne (65). L'obésité est également un facteur de risque pour les ATN.

Le *Slone Epidemiology Unit Birth Defect* (USA, 1988-1994) a évalué le risque d'ATN selon le poids pré-gestationnel de la mère. Comparativement aux femmes de 50-59 kg, le risque d'ATN était 1,9 fois (IC95% [1,2-2,9]) plus élevé pour les femmes de 80-89kg et 4,0 fois (IC95% [1,6-9,9]) plus élevé pour les femmes de plus de 110kg. La prise de plus de 0,4 mg d'acide folique chez les femmes de moins de 70kg réduisait de 40% (RR=0,6, IC95% [0,4-0,8]) le risque d'ATN, alors qu'aucune réduction n'était observée chez les femmes de poids plus important, montrant l'absence de l'effet préventif de l'acide folique (> 0,4 mg) chez les femmes plus lourdes (66).

Le *California Birth defects Monitoring Program* (1989-1991) montrait un risque d'anomalies congénitales 1,9 fois plus élevé (IC95% [1,3-2,9]) chez les femmes dont l'IMC était supérieur à 29 kg/m² comparativement aux femmes dont l'IMC était inférieur, en ajustant pour différentes covariables dont la consommation d'acide folique avant la grossesse (67). Les résultats de l'*Atlanta Birth Defects Risk Factor Surveillance Study* (1993-1997) vont dans la même direction, les femmes obèses (IMC > 30,0 kg/m²) étaient plus à risque d'avoir un enfant atteint de spina bifida (OR non-ajusté =2,7 IC95% [1,2-6,1]) que les femmes de poids normal (IMC 18,5-24,9 kg/m²) (68).

Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer l'augmentation du risque d'anomalies du tube neural chez les femmes obèses. L'étude du *Slone Epidemiology Unit Birth Defect* montrait que l'acide folique n'avait pas un effet préventif chez les femmes obèses, suggérant que les faibles niveaux sériques de folate associés à l'obésité maternelle seraient un déterminant. En effet, une augmentation de l'IMC est associée avec des niveaux plus faibles de folates sérique chez les femmes en âge de procréer (69) et les faibles niveaux sériques de folates sont associés à une augmentation du risque d'ATN

(70). Un autre mécanisme proposé est la relation entre l'obésité, le diabète et le mauvais contrôle glycémique qui sont plus prévalent chez les femmes obèses que les femmes de poids normal (71). Les altérations métaboliques chez les femmes obèses, comme l'hyperglycémie, les niveaux d'insuline et d'œstrogène élevés, pourraient augmenter le risque d'ATN. Une étude menée en 2001 dans une population mexicaine-américaine, montre qu'en ajustant pour l'IMC, les niveaux d'insuline sont reliés au risque d'anomalies du tube neural. L'obésité et l'hyperinsulinémie seraient donc des processus reliés qui augmentent le risque d'ATN (72).

2.2.7 Épilepsie et acide valproïque

On estime que les femmes souffrant d'épilepsie représentent 0,5% des femmes enceintes (73). Les antiépileptiques, tel l'acide valproïque, sont utilisés pour contrôler une variété de désordres convulsifs et pour stabiliser l'humeur (74). Peu de temps après l'introduction de l'acide valproïque sur le marché en 1974, des cas d'ATN ont été détectés chez les enfants des mères exposées à cette drogue en début de gestation (75). Dans la région de Rhône-Alpes française, 72 cas d'enfants avec ATN sont nés entre 1979 et 1982. Neuf étaient nés de mères souffrant d'épilepsie qui prenaient de l'acide valproïque et la majorité d'entre elles consommaient plus de 1000 mg par jour (76). Une méta-analyse sur la prise d'antiépileptiques et les malformations congénitales montre une augmentation du risque pour l'utilisation d'acide valproïque pendant la grossesse (monothérapie) comparativement aux autres thérapies (OR = 2,59; IC95% [2,11-3,17]), aux femmes épileptiques non-traitées (OR=3,16; IC95% [2,17-4,60]) et à la population générale de femmes enceintes non-épileptiques (OR=3,77; IC95% [2,18-6,52]) (77). Le risque semble être dose-dépendant puisqu'il augmente de façon significative à 600 mg d'acide valproïque par jour et le risque attribuable observée est plus important à des doses supérieures à 1000 mg/jour (77).

Puisque la plupart des antiépileptiques sont des tératogènes, cela semble indiquer que l'épilepsie pourrait être la cause des anomalies congénitales et ce, sans égard au traitement. Une étude populationnelle finlandaise (1991-2000) a montré, chez 2350

femmes souffrant d'épilepsie, que la prise d'acide valproïque en monothérapie ou en polythérapie augmentait le risque de malformations congénitales comparativement aux femmes souffrant d'épilepsie mais non-traitées (OR=4,18 ; IC95%: [2,31-7,57] et OR=3,54 ; IC95% : [1,42-8,11], respectivement). Le risque était dose-dépendant : les doses inférieures à 1500mg/jour augmentait le risque de 3,7 fois (IC95% : [1,97-6,86]) et les doses supérieures à 1500 mg/jour augmentait le risque de 10,9 (IC95% : [2,90-34,3]) (78). Un biais d'indication pourrait toutefois expliquer ces résultats puisque les femmes sans thérapie ont probablement une forme moins sévère (caractéristiques et fréquence des crises différentes). Ne comportant aucun groupe contrôle sain (sans épilepsie), la tératogénéicité de l'épilepsie elle-même n'a pu être identifiée. Une méta-analyse incluant 10 études a identifié 13 cas de malformations congénitales sur un total de 400 grossesses de femmes épileptiques non-traitées (3,25%) versus 35 malformations congénitales chez les 2492 grossesses de femmes non-épileptiques (1,4%)(79), un risque près de deux fois plus élevé (OR=1,92 IC95%: [0,92-4,00]). Les auteurs mentionnent la présence d'un biais de publication puisque toutes les études de petite taille (n<100) montraient une association positive entre l'épilepsie chez la mère et les malformations congénitales. En corrigeant pour ce biais, le risque d'avoir un enfant atteint d'une anomalie congénitale chez les femmes souffrant d'épilepsie non-traitées était nul (OR=0,99; IC95%: [0,49-2,01]).

Malgré tout, les antiépileptiques ne peuvent cesser d'être utilisés puisqu'une crise d'épilepsie pendant la grossesse peut être dangereuse tant pour la mère que pour le fœtus (80). De rares cas de morts fœtales ont été rapportés suite à une crise généralisée et une diminution de la fréquence cardiaque du fœtus a été observée lorsqu'une crise se produisait au moment de l'accouchement (73). Une étude, issue du Registre Québécois des Grossesses, montre que la carbamazépine, un anti-épileptique moins risqué pour la période gestationnelle, est l'antiépileptique le plus utilisé (en mono ou polythérapie) (29,9%) et que malgré la tératogénéicité plus importante de l'acide valproïque, il reste largement utilisé par les femmes enceintes (19,7%).

2.3 Les effets cliniques d'une déficience en acide folique

L'anémie est la principale conséquence d'une déficience clinique en acide folique. Un apport inadéquat de cette vitamine va premièrement mener à une diminution des concentrations sériques de folate, puis à une diminution des concentrations érythrocytaires (Red Blood Cell folate, RBC folate) et finalement à une augmentation des concentrations d'homocystéine dans le sang. Au niveau de la moelle épinière, on peut observer la présence de mégalo blasts, des larges érythrocytes immatures et dysfonctionnels (81). Quelques semaines après les changements au niveau de la moelle, il y a une hyper-segmentation des neutrophiles, noyaux avec plus de six lobes, dans le sang périphérique (82). Lorsque les quantités de folate sont insuffisantes pour l'érythropoïèse, la moelle produit des cellules macrocytiques, plus larges que la normale. L'anémie macrocytique se développe lorsqu'il y aura diminution du compte d'érythrocyte. Les symptômes associés à l'anémie sont de la faiblesse, de la fatigue, de l'irritabilité, des difficultés de concentration, des maux de tête, des palpitations et un souffle court. Typiquement, ces symptômes apparaissent à un stade avancé de l'anémie (81).

2.3.1 L'indicateur du statut sanguin de folate

La concentration érythrocytaire de folate (RBC folate) est l'indicateur principal du statut de folate. Le folate sérique, l'homocystéine plasmatique et le folate urinaire indiquent également le statut de folate. L'acide folique est pris par les globules rouges seulement lors du développement érythrocytaire dans la moelle osseuse et non pas par les érythrocytes matures circulants au cours de leur cycle de 120 jours. Le RBC folate est donc un indicateur à long-terme de folate (81). Contrairement aux concentrations plasmatiques de folates qui fluctuent significativement avec l'alimentation, le RBC folate reflète l'entreposage des folates dans les tissus. La diminution des concentrations plasmatiques en folate est visible après 3 semaines, alors que le RBC folate est stable pour 3-4 mois suite à une privation alimentaire d'acide folique (83).

2.3.2 Le RBC folate optimal pour la prévention des ATN

Comme mentionné précédemment, une des premières pistes sur l'association entre l'acide folique et les anomalies du tube neural a été la différence de RBC folate entre les mères avec un grossesse affectée par une ATN et les mères contrôles (43). Des niveaux plus faibles de RBC folate observés chez les cas indiquaient une déficience en acide folique.

Une seconde étude cas-témoin montrait que les RBC folate étaient inférieurs chez les mères de cas (ATN) par rapport aux mères témoins (269 µg/l vs 338 µg/L, $p < 0.001$) (84). Les échantillons sanguins ont été collectés à la 15^e semaine de gestation, après la fermeture du tube neural. Étant un indicateur à long terme, le RBC folate indique le statut de folate au moment critique de la fermeture du tube (3^e-4^e semaine de gestation). Ce même groupe a par la suite établi qu'il y avait une relation dose-réponse continue entre le RBC folate lors de la première visite anténatale et le risque d'ATN. Les femmes avec un RBC folate entre 0 et 339 nmol/L (0 et 150 µg/L) avaient un risque 8 fois plus élevé d'avoir une grossesse affectée comparativement aux femmes avec un RBC folate supérieur à 906 nmol/L (400 µg/L); 6,6 cas vs 0,8 cas par 1000 naissances, $p < 0.001$. À 900 nmol/L le risque d'avoir une grossesse affectée par une ATN était de 0,8 par 1000 naissances (IC95% [0,4-1,5] et cette valeur est maintenant acceptée comme la concentration optimale de folate afin de minimiser l'incidence d'ATN (70). Dans le but d'éviter l'anémie macrocytique découlant d'une déficience clinique en acide folique, le RBC folate doit être supérieur à 305 nmol/ L (140 ng/L), une valeur près de 3 fois moins élevée (81).

2.4 La prévention des anomalies du tube neural

2.4.1 Recommandations cliniques pour la réduction de la prévalence des ATN

Suite aux résultats de l'étude du *MRC Vitamin Study group* en 1991, montrant une diminution de 72% du risque de récurrence des ATN les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis ont recommandé:

" [...] the use of folic acid supplementation (4.0 mg per day) for women who previously have had an infant or fetus with spina bifida, anencephaly or encephalocele " (85).

Les résultats de l'étude de Czeizel AE sur la prévention d'une occurrence d'ATN a permis au *United States Public Health Service* de recommander, en 1992, que :

" All women of childbearing age in the United States who are capable of becoming pregnant should consume 0.4 mg of folic acid per day for the purpose of reducing their risk of having a pregnancy affected with spina bifida or other NTDs. [...] " (50).

En 1992, le *Department of Health* du Royaume-Unis recommandait aussi à toutes les femmes qui planifiaient une grossesse d'avoir une supplémentation de 0,4 mg d'acide folique par jour. La recommandation pour les femmes qui ont déjà eu un enfant atteint d'une ATN était de 5 mg par jour avant la grossesse et jusqu'à 12 semaines post-conception (86).

Le *Clinical Teratology Committee* du *Canadian College of Medical Geneticists* a émis ses premières recommandations en 1993, ciblant spécifiquement les femmes avec antécédent d'ATN et qui planifiaient une grossesse (51). Ces dernières devaient avoir une supplémentation entre 0,8-5,0 mg d'acide folique par jour avant la grossesse et jusqu'à la 10-12^e semaine, en plus d'une alimentation riche en folate Le comité suggérait

l'implantation de programmes afin d'éduquer les professionnels de la santé et le public sur les bénéfices de l'acide folique. En 1994, le *Canadian Task Force on Periodic Health Examination* recommandait également à toutes les femmes en âge de procréer de consommer 0,4 mg d'acide folique par jour au moins 1 mois avant la grossesse (87).

À cette époque, la prévalence des ATN était de 27,4 cas par 10 000 naissances (1986-1987) en Chine (26), contrairement à 11,6 par 10 000 naissances vivantes au Canada (88). Tout comme au Canada, un gradient géographique Nord-Sud marquait le pays. Le *China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defects Prevention* a évalué l'impact de campagnes de santé publique, visant à déterminer l'efficacité d'une dose quotidienne de 0,4 mg d'acide folique pour la prévention des ATN (1). Les campagnes ont été effectuées dans une province du nord où la prévalence des ATN était relativement élevée (5-6 cas par 1000 naissances) et une province du sud (1 cas par 1000 naissances) entre 1993 et 1996, un total de 247 831 femmes ont participé à l'étude. Dans le nord de la Chine, une diminution de 79% (IC95% : [57%-90%]) de la prévalence des ATN a été observée lorsque les femmes avaient une supplémentation périconceptionnelle en acide folique (1,0 par 1000 naissances vs. 4,8 par 1000 naissances). Dans le sud, la diminution observée était de 41% (IC95% : [3%-64%]), (0,6 vs. 1,0 par 1000 naissances). La magnitude de la réduction variait selon la prévalence de base de chaque région, mais les résultats montraient qu'une campagne publique pour la prise de 0,4 mg d'acide folique en période périconceptionnelle, réduisant l'occurrence des anomalies du tube neural.

Le Réseau canadien de surveillance des anomalies congénitales (RCSAC) a observé une diminution de la prévalence des ATN dans les années suivant les recommandations cliniques. En 1989, la prévalence était de 11,6 par 10 000 naissances totales (naissances vivantes et mortinaissances), 7,5 par 10 000 naissances totales en 1997 (88) et 5,6 par 10 000 naissances totales en 1999 (89). Cette diminution peut être attribuée à l'utilisation de multivitamines / acide folique, une amélioration de l'alimentation ou les deux, l'amélioration des diagnostics prénataux et l'interruption des grossesses affectées qui en découlent. Les variations géographiques (gradient est-ouest) de la prévalence des

anomalies restent observables après la mise en place des recommandations. Dans les provinces de l'Atlantique la prévalence est de 9,7 et 9,5 par 10 000 naissances pour Terre-Neuve et la Nouvelle-Écosse respectivement, alors qu'elle est de 4,6 par 10 000 naissances en Alberta (89). Des différences entre la quantité d'acide folique consommée par l'alimentation ou la supplémentation, des différences génétiques et dans l'accès aux services de diagnostics prénataux peuvent avoir contribué au maintien de ce gradient (88). Les données de l'*Alberta Congenital Anomalies Surveillance System* (ACASS) de 1999 illustre l'impact potentiel des diagnostics prénataux sur la diminution de la prévalence d'ATN. La prévalence était de 3,9 cas par 10 000 naissances totales en incluant les interruptions de grossesse, et elle passe à 3,4 cas par 10 000 naissances totales en les excluant (89).

2.4.2 Fortification obligatoire des aliments en acide folique

Au Québec la proportion de femmes non-enceintes et utilisatrices de suppléments a légèrement augmenté suite aux recommandations (18,4% en 1987, 21,6% en 1992-1993 et 21,3% en 1998) (90). Les résultats de deux enquêtes chez la femme enceinte montrent également un léger changement dans la proportion de femmes ayant une supplémentation préconceptionnelle (27,5% en 1997-1998 et 31,6% en 1999-2000) (91, 92).

Les différentes autorités n'étaient pas convaincues que les campagnes d'éducation publique permettraient à elles seules d'atteindre les objectifs visés en matière d'apport périconceptionnelle en acide folique (93). La fortification des produits alimentaires avec de l'acide folique permettrait donc à toutes les femmes d'avoir un apport plus élevé. À partir de janvier 1998, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine rendait obligatoire la fortification de certains produits céréaliers. Le Canada a emboîté le pas et la fortification est devenu obligatoire en novembre 1998 (94). Les niveaux d'enrichissement sont de 0,15 mg/100g pour la farine blanche et pour la semoule de maïs et 0,20-0,27 mg/100g pour les pâtes alimentaires (des niveaux plus élevés puisque la cuisson risque d'entraîner des pertes). Contrairement aux États-Unis, la fortification du riz n'est pas

permise au Canada et les niveaux d'acide folique dans les céréales pour déjeuner sont plus faibles. Avec la fortification, il était estimé que l'apport en acide folique augmenterait de 30 % à 70% quotidiennement (100 µg par jour) (95), ce qui demeurerait inférieur à la limite maximale sécuritaire de 1000 µg pour la population générale (94).

Puisque la fortification des aliments est une approche de prévention populationnelle, certains étaient concernés par les effets indésirables de la supplémentation chez les populations non-ciblées. La plus grande préoccupation était l'habileté de l'acide folique à masquer une anémie mégaloblastique (déficience en vitamine B12) par la modification des signes hématologiques, causant un retard dans le diagnostic et une progression des manifestations neurologiques (96). Une carence en vitamine B12 est observé chez environ 10 à 15% de la population âgée de 60 ans et plus (93). Une déficience masquée a été observée avec une consommation de 1000ug d'acide folique par jour. Une analyse coût-bénéfices incluant les coûts sauvés par la prévention des ATN, les coûts de la fortification et les ceux associés aux complications neurologiques d'une déficience en vitamine B12, montrait que des bénéfices nets de 94 millions de dollars seraient engendrés par une fortification de 0,14 mg/100g des produits céréaliers (96). Cette stratégie a donc été adoptée, malgré la possibilité pour un nombre indéfini de gens de consommer plus de 1000ug d'acide folique par son alimentation et ainsi masquer une déficience potentielle en vitamine B12 (97).

Impact de la fortification obligatoire sur le statut de folate (RBC folate)

Une évaluation nutritionnelle d'un échantillon de femmes canadiennes âgées de 19-44 ans a permis de constater qu'il n'y a pas eu de changement important dans l'apport quotidien en folate de source alimentaire entre la période précédant la fortification (1997-1998) et la période après la fortification (2000-2001). L'apport quotidien était d'environ de 260 µg par jour avant la fortification et a augmenté de 70 µg par jour (98), un apport inférieur au 100 µg prévu par la FDA (95, 99). Aucun des participants n'avaient un apport de plus de 1000 µg d'acide folique provenant de la fortification, une quantité pouvant masquer une déficience en vitamine B12. Des analyses sanguines ont montré qu'il y avait

augmentation du taux de folate érythrocytaires (RBC folate) entre les deux périodes (647 nmol/L à 796 nmol/L, $p < 0.001$) (93). Une amélioration similaire a été observée au sein d'une autre population canadienne (100). Ces niveaux ne sont toutefois pas optimaux (900 nmol/L) pour la prévention des ATN (70).

Les effets de la fortification chez les femmes en âge de procréer (18-42 ans) ont également été évalués en comparant les résultats des analyses sanguines effectuées en Ontario avant la fortification (1996-1997) et après la fortification (1998-2000)(101). Le RBC folate a augmenté de 527 nmol/L à 741 nmol/L. Comme les niveaux sanguins de vitamine B12 sont restés constant au cours la même période, la fortification, et non pas l'utilisation de multivitamines contenant de l'acide folique et de la vitamine B12 (entre autres), pouvait expliquer cette augmentation (101). Les analyses combinées d'hommes et de femmes (1997-2000) montrent une augmentation du RBC folate de 171,3 nmol/L suite à la fortification ($p < 0.001$) alors que les niveaux de vitamine B12 sont restés stable. Également, les RBC folate ont atteint un plateau vers le mois de février 1999 autant chez les hommes que chez les femmes (102).

Ces différents résultats montrent que malgré l'augmentation significative des RBC folate suite à la fortification obligatoire, ce ne sont pas toutes les femmes qui parviennent à atteindre un niveau optimal pour réduire le risque d'une grossesse avec ATN.

Impact de la fortification obligatoire sur la prévalence des ATN

L'évaluation de la prévalence des ATN a été faite par De Wals P. en 2007. Toutes les naissances vivantes, mortinaissances et interruptions de grossesses à cause d'une anomalie fœtale survenue entre 1993 et 2002 dans 7 des 10 provinces canadiennes ont été incluses dans l'étude. Trois périodes ont été définies: la période pré-fortification (avant le 30 septembre 1997), la période de fortification partielle (octobre 1997 et 31 mars 2000) et la période de fortification totale où tous les enfants sont nés de mère ayant été exposée à au moins 5 mois de fortification complète (après le 31 mars 2000). Au total, 2446 sujets atteints d'ATN ont été identifiés. La prévalence des anomalies qui était stable entre 1993

et 1997 (1,58 cas par 1000 naissances), a diminué au cours de la période 1998-2000 et s'est stabilisé par la suite (0,86 cas par 1000 naissances), résultant en une réduction de 46% de la prévalence (4). Avant la fortification, le gradient d'est en ouest était visible, allant de 4,56 cas (Terre-Neuve) à 0,96 cas (Colombie-Britannique) par 1000 naissances. Les différences géographiques après la fortification se sont presque complètement atténuées (prévalence variant entre 0,67 et 1,26 par 1000 naissances vivantes) mais demeurent tout de même présentes. Étant donné la prévalence plus importante avant la fortification, la réduction du risque était supérieure dans les provinces atlantiques. L'absence de changement substantiel dans la proportion d'utilisatrices de multivitamines ou d'acide folique entre les deux périodes (90-92) et la non-augmentation des concentrations sériques de vitamine B12 (également retrouvée dans les multivitamines) (101, 102) suggèrent que la diminution serait principalement due à la fortification et non pas à la supplémentation en acide folique.

Pays où la fortification est obligatoire

Le *Flour Fortification Initiative* (FFI) est un réseau d'agences gouvernementales, d'organismes internationaux et d'industries farinières, qui recueille et dissémine les données sur la fortification de la farine à travers le monde. Après l'examen des pratiques et des politiques sur la fortification de la farine de plus de 200 pays, ils ont recensé 54 pays avec une politique de fortification obligatoire en acide folique (Tableau 1)(103).

2.4.3 Les campagnes de prévention et les sources d'information sur l'acide folique

La dernière campagne de sensibilisation pancanadienne remonte à 2002. Au cours de cette année, l'Agence de santé publique du Canada publiait un document ressource à l'intention des professionnels de la santé ainsi qu'une brochure dédiée aux femmes pour expliquer l'importance d'une supplémentation en acide folique (36).

Tableau 1. Pays avec une politique de fortification obligatoire en acide folique de la farine

Les caraïbes	Amérique Latine	Amérique du Nord
Cuba	Argentine	Canada
République Dominicaine	Belize	États-Unis
Granade	Bolivie	Moyen-Orient / Afrique
Guadeloupe	Brésil	Bahrain
Guyana	Chili	Égypte
Haïti	Colombie	Iran
Jamaïque	Costa Rica	Iraq
Puerto Rico	Équateur	Jordan
Saint-Vincent	El Salvador	Kuwait
Europe	Guatemala	Mauritanie
Kazakhstan	Honduras	Maroc
Turkmenistan	Mexique	Oman
Uzbekistan	Nicaragua	Palestine, territoire occupé
Océanie	Panama	Qatar
Australie	Paraguay	Arabie Saoudite
Îles Fidji	Pérou	Yémen
	Uruguay	

Au cours de la même année, le *Folic acid Alliance of Ontario* en collaboration avec le *Spina bifida & Hydrocephalus Association of Ontario* ont mis en branle une campagne provinciale visant à sensibiliser et informer les femmes âgées entre 18-45 ans sur la prise 0,4 mg d'acide folique par jour et la diminution du risque d'avoir un enfant atteint d'une ATN de 70%. Les magazines, les autobus et autres moyens de transport en commun, des brochures et de la publicité télévisuelle, dans les journaux et le site internet www.folicacid.ca ont été utilisés afin de transmettre l'information. La campagne visait également les professionnels de la santé de l'Ontario afin de s'assurer qu'ils délivrent un message adéquat et consistant par rapport à la consommation d'acide folique (104). Ils ont effectué une étude pré-campagne (377 femmes) et post-campagne (410 femmes) dans

le but d'en évaluer l'impact. Un nombre similaire de femmes avaient entendu parler d'acide folique (près de 80%) avant et après la campagne. Toutefois, une augmentation de 13% (pour un total de 78%) du nombre de femmes interviewées savait maintenant que l'acide folique devait être prise avant la conception afin de prévenir les anomalies congénitales et 79% des femmes (une augmentation de 12%) ont compris qu'elles devaient ajouter une vitamine qui contient de l'acide folique à leur alimentation. Seulement la moitié des répondantes (49%) qui avaient entendu parler d'acide folique avaient obtenu leurs informations par les différentes publicités de la campagne (105).

Le sondage effectué auprès des professionnels de la santé ontariens (1138 et 437 répondants, pré et post-campagne respectivement) montrait une augmentation de 18% du nombre de professionnels (pour un total de 87%) qui conseillaient différemment les patientes à haut-risque suite à la campagne publicitaire. Au total, 63% des professionnels recommandaient correctement 0,4 mg d'acide folique par jour pour leurs patientes à bas risque après la campagne (aucun changement suite à la campagne de sensibilisation) et la plupart d'entre eux ne recommandait pas de façon consistante la prise d'acide folique pour au moins 3 mois avant la grossesse. Plusieurs professionnels ne pouvaient toujours pas identifier les sources alimentaires de folate. Toutefois un plus grand nombre de professionnels identifiait correctement les facteurs de risque connus pour les ATN (diabète insulino-dépendant, antécédents familiaux ou personnels d'ATN, ingestion d'anticonvulsivants et appartenance à certains groupes ethniques) comparativement à 2001 (106).

Aux Pays-Bas où la fortification des aliments n'est pas permise, les suppléments en acide folique représentent le seul moyen d'augmenter sa consommation quotidienne. Les recommandations sur la supplémentation sont en vigueur depuis 1993. Les femmes à risque de récurrence d'ATN doivent consommer entre 4 et 5 mg d'acide folique par jour au moins 4 semaines avant le début de leur grossesse et pendant les 8 premières semaines de gestation. Toutes les autres femmes sont avisées de consommer entre 0,4 et 0,5 mg d'acide folique au cours de la même période (107). Une campagne nationale sur la

supplémentation en acide folique a été lancée en 1995. La première étape visait les professionnels de la santé afin de leur fournir du matériel éducationnel pour conseiller les femmes. La deuxième étape visait les femmes en âge de procréer. Les médias de masses (publicité dans les journaux, magazines féminins, télévisions et radio commerciales, publicité dans les cabinets de médecins généralistes, des sages-femmes et des obstétriciens, brochures disponibles dans les pharmacies) ont été utilisés pour attirer l'attention des femmes et les informer. L'impact de cette campagne a été évalué et en 1996 (après la campagne), 77% des femmes avaient entendu parler d'acide folique et l'utilisation d'acide folique pour la période recommandée avait augmenté : de 4,8% à 21,0% (107). En 2003, quatre ans après la campagne nationale, la proportion de femmes qui avait une supplémentation en acide folique pour la période recommandée avait diminué chez les femmes avec un faible niveau d'éducation (22%) et augmenté chez les femmes avec un niveau d'éducation plus élevé (59%). Les campagnes de sensibilisation semblent avoir un effet important, mais seulement à court-terme et différentiel selon la scolarité (107).

Toujours au Pays-Bas, une deuxième activité promotionnelle, impliquant 227 pharmacies communautaires, a été implantée en 2004. Un autocollant était posé sur les boîtes de contraceptifs oraux avec le texte : «*Want a baby? Ask about folic acid at your pharmacy* » et les pharmaciens disposaient également de brochures d'informations destinées aux femmes. Les résultats des études préliminaires ont montré, suite à l'intervention, que la proportion de femmes avec une supplémentation en acide folique parmi les femmes nulligravides planifiant leur grossesse était supérieure dans le groupe avec l'intervention que le groupe sans intervention (62,5% vs. 30,8%, $p=0.02$), une différence non-significative chez les femmes ayant déjà été enceinte (40% vs. 26.7%, $p=0.42$)(108).

Le Danemark est également un pays sans politique de fortification des produits céréaliers. Une campagne d'information (brochures distribuées dans les pharmacies, les bureaux de médecins, les bibliothèques publiques, articles dans les journaux,

recommandations sur les premières pages des circulaires des pharmacies majeures, etc.) ayant pour but de sensibiliser les femmes par rapport à l'acide folique a été lancée en 1999 et répétée en 2001. L'évaluation des campagnes d'information par le *Danish Nutrition Council* a montré que peu de femmes suivent les recommandations (109). Au total, 19 989 femmes ont remplis le questionnaire permettant d'évaluer l'observance aux recommandations danoises (au moins 0,32 µg d'acide folique par jour, 4 semaines avant le début de la grossesse et pendant les 6 premières semaines de gestation). Une augmentation de la compliançe a été observée seulement chez les femmes qui avaient planifié leur grossesse (10-15% en 2000 à 20-25% en janvier 2002) et seulement 3% des femmes qui n'avait pas planifié leur grossesse étaient observantes (110). Les résultats de cette étude ont incité le *Danish Food Administration* à reconsidérer la fortification.

2.5 Les folates synthétiques ou naturels ?

Afin d'augmenter son apport quotidien en acide folique ou en folates, une femme peut consommer des folates naturels ou des folates synthétiques (acide folique provenant de la fortification des aliments ou des suppléments).

2.5.1 Apport quotidien d'acide folique de source naturelle

Les fruits, les légumes, les produits céréaliers, les légumineuses et les viandes sont des sources de folates ou d'acide folique (dans le cas des produits enrichis). La quantité d'acide folique contenu dans ces aliments varie. Les bonnes sources de folates naturels sont les légumes verts, comme le brocoli et les épinards, et les légumineuses sèches (pois chiches, haricots rouges et lentilles). Le Tableau 2 indique les aliments sources de folates, tel que compilé par les diététistes du Canada (111).

Tableau 2. Sources alimentaires de folates, Diététistes du Canada

Aliments	Folate (mcg)
<u>Légumes</u>	
Edamames (haricots à l'intérieur), cuits	255
Gombo gelé, cuit	142
Épinards, cuits	139
Artichaut, gelé, cuit	106
Asperges, cuites	134
Feuilles de navet ou chou cavalier	90-93
Brocoli, cuit	85
Choux de Bruxelles, congelés, cuits	89
Laitue romaine	80
Scarole ou chicorée, crue	75
Betteraves, cuites	72
Pomme de terre blanche, cuite avec la pelure	48-66
Épinards, crus	61
<u>Fruits</u>	
Avocat	81
Papaye	58
Jus d'orange	58
<u>Produits céréaliers</u>	
Céréales de germe de blé roti	106
Pâtes alimentaires (blanches, nouilles aux oeufs, aux épinards), enrichies, cuites	88-92
Germe de blé	75
Bagel, nature, grillé	63
Craquelins, biscuits soda	64
Avoine, différentes saveurs, instantanée, cuite	49-61
Pain, blanc	60

Pain, blé entier	18
<u>Substituts de la viande</u>	
Haricot canneberge/romain	271
Lentilles sèches, cuites*	265
Haricots (mungo, adzuki), cuits	234-238
Pois chiches, haricot oeil-noir/dolique, cuits*	180-209
Haricots (petits blancs, noirs), cuits	181-190
Haricots (rouges, Great Northern), cuits*	157-170
Noix de soya roties	89
Graines de tournesol, rôties	81
Haricots de soya, cuits	69
<u>Abats</u>	
Foie de dinde, cuit	518
Foie de poulet, cuit	420
Foie de mouton, cuit	300
Abattis, poulet et dinde, cuits	251-277
Foie de veau, cuit	262
Paté de foie de poulet	241
Foie de boeuf, cuit	195
Foie, porc, cuit	122

*Les légumineuses en conserve ont généralement une teneur moins élevée en folate que les légumineuses sèches, cuites.

2.5.2 Lecture des étiquettes nutritionnelles

Les étiquettes nutritionnelles des aliments indiquent la quantité de folate naturel et synthétique qui s'y retrouve. Il y est également indiqué le pourcentage de l'apport quotidien recommandé (% *Daily value*, DV) de folate qu'une portion de cet aliment fournit. Il faut noter que l'apport nutritionnel recommandé (RDA, *Recommended daily*

allowance) et l'apport quotidien recommandé (DV) sont des quantités différentes. Selon le règlement sur les aliments et drogues du ministère de la justice du Canada, la DV est de 220 µg d'acide folique pour les personnes âgées d'au moins 2 ans et les % DV se rapporte à cette quantité (112).

2.5.3 L'impact de la consommation de folates sur le statut de folate (RBC folate)

Étant donné qu'il y a 3 sources possibles de folates (alimentation, fortification et supplémentation), l'impact de ces 3 sources sur les niveaux érythrocytaires de folate (RBC folate) ont été évaluées chez la femme. Avant l'intervention de la part des investigateurs, le RBC folate était équivalent pour tous les groupes de femmes. Seulement les femmes recevant un supplément d'acide folique ou des aliments fortifiés en acide folique (acide folique synthétique) ont significativement amélioré leur RBC folate et seulement ces femmes ont atteint des niveaux supérieurs à 906 nmol/L (400 µg/L) (113), soit la concentration optimale pour réduire le risque de développement d'une ATN (70). L'acide folique synthétique (utilisé dans la fortification et la supplémentation) est plus stable et biodisponible que les folates naturels, ce qui expliquerait pourquoi les femmes consommant seulement des folates naturels n'ont pas atteint un RBC folate optimal.

Ainsi, comme les évidences montrent que seulement la consommation de 400 µg acide folique synthétique permet d'atteindre un niveau optimal de RBC folate (400 µg/L ou 906 nmol/L) pour la prévention des ATN, le Canada et les États-Unis ont harmonisés leurs recommandations en spécifiant que toutes les femmes en âge de procréer devraient consommer **400 µg par jour d'acide folique synthétique par des aliments fortifiés ou un supplément d'acide folique** en combinaison avec une alimentation riche en folate naturels (81). Cette quantité représente le RDA, et celui-ci varie selon le sexe, le groupe d'âge et la période, c'est-à-dire la grossesse ou l'allaitement. Il va de 150 µg par jour pour les enfants de 1-3 ans à 600 µg par jour pour les femmes lors de la période gestationnelle (81).

2.5.4 Apport quotidien d'acide folique synthétique

Les évidences montrent que l'acide folique synthétique permet d'améliorer de façon optimale le RBC folate. Suite à cette observation, différents groupes ont évalué si la fortification à elle seule permettait d'atteindre les recommandations de 400 µg d'acide folique par jour. Une étude menée à Terre-Neuve a montré que l'apport en folates naturels n'a pas augmenté entre la période pré-fortification (novembre 1997 et mars 1998) et la période post-fortification (novembre 2000 et mars 2001). Les niveaux moyens étaient de 262 µg/jour et 248 µg/jour respectivement ($p=0.18$) (98). Les données issues d'un questionnaire alimentaire, montraient que la fortification augmentait la consommation d'acide folique synthétique de 70 µg/jour pour les femmes 19-44 ans. Le maximum observé était de 235 µg/jour. Il s'agit d'une quantité moyenne inférieure aux 100 µg par jour prévu par la FDA et d'une quantité non-optimale pour la prévention des ATN.

Un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif administré à des femmes âgées entre 18 et 45 ans dans la région de Vancouver a permis d'évaluer que l'apport de folate synthétique provenant de la fortification était en moyenne de 104 ± 68 µg par jour et que seulement 26% des 148 femmes interrogées parvenaient à consommer 400 µg d'acide folique synthétique par jour (114). Au Manitoba, les données portant sur 95 femmes âgées entre 17 et 24 ans montraient un apport quotidien de 96 ± 64 µg d'acide folique issu de la fortification, une quantité similaire à l'étude précédente. Dans cette population, seulement 17% des femmes parvenaient à consommer 400 µg d'acide folique par jour par des aliments enrichis et/ou de la supplémentation(115).

Aux États-Unis, le *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) permet d'évaluer la nutrition et l'état de santé des citoyens américains non-institutionnalisés. Les données recueillies entre 2003 et 2006 chez les femmes âgées entre 15 et 44 ans ont permis de voir que l'apport médian d'acide folique était de 245 µg (IC95% 225-265) par jour. Au total, seulement 24% des femmes consommaient la quantité recommandée (400 µg d'acide folique synthétique). Au Canada, des données

nationales sur l'apport alimentaire et l'utilisation de suppléments sont disponibles pour la première fois depuis plus de 30 ans, grâce au *Canadian Community Health Survey (CCHS)*. Seulement 18% des femmes âgées entre 14-50 ans (n=7112) consommaient plus de 400 µg d'acide folique par la supplémentation et/ou des aliments fortifiés par jour et moins de 1% des femmes arrivaient à consommer plus de 400 µg d'acide folique par jour provenant de source alimentaire seulement (116).

Les résultats de ces différents questionnaires alimentaires montrent que la fortification à elle seule ne permet pas aux femmes d'avoir un apport quotidien de 400 µg d'acide folique synthétique. De plus, seulement 17% à 26% des femmes en âge de procréer consomment au moins 400 µg d'acide folique par jour, principalement grâce à leur utilisation de suppléments d'acide folique.

2.6 Connaissance et prévalence d'utilisation des suppléments d'acide folique

Aux États-Unis, le *March of Dimes Birth Defects Foundation* effectue des sondages téléphoniques annuels auprès d'un échantillon de 2000 femmes âgées entre 18 et 45 ans. Les résultats recueillis depuis 1995 ont permis d'évaluer les changements sur les connaissances et l'utilisation de l'acide folique chez les femmes américaines. Le pourcentage de femmes qui rapportent avoir lu ou entendu parler d'acide folique a augmenté de 52% en 1995 à 79% en 2001, puis est demeuré relativement constant (84% en 2005). Toutefois, même si une large proportion de femmes ont entendu parlé d'acide folique en 2005, seulement 19% d'entre elles savent que la vitamine prévient les anomalies congénitales et 2% savent qu'elle doit être prise avant la grossesse (12). Les résultats de ce même sondage montre qu'approximativement 40% des femmes rapportent une consommation quotidienne de suppléments contenant de l'acide folique (117). Les femmes non-caucasiennes, âgées entre 18-24 ans, avec un faible niveau d'éducation et un faible revenu familial sont celles qui ont le moins de chance de connaître l'acide folique et de consommer un supplément d'acide folique (12, 117).

Le risque de récurrence des ATN est de 1% à 3%, soit 10 à 30 fois plus que le risque de la population générale (3). C'est la raison pour laquelle les autorités de santé publique recommandent aux femmes avec des antécédents d'ATN une dose plus élevée d'acide folique (4-5 mg) (50, 118). Une enquête dans le cadre du *National Birth Defects Prevention Study* au Texas a évalué les connaissances et l'utilisation de supplément chez les femmes ayant des antécédents d'ATN (195 mères) et sans antécédents (223 mères) en 2000-2001. Les mères ayant des antécédents d'ATN avaient plus de chance de se rappeler des conseils donnés sur l'acide folique en période postpartum par un professionnel de la santé que les femmes sans antécédents (56,4% vs. 25,6%, $p < 0,01$) (119). Même si les femmes à risque de récurrence se rappelaient plus d'avoir eu des conseils portant sur l'acide folique que les femmes sans antécédents, la proportion demeurait faible (56,4%) et le nombre d'utilisatrice d'acide folique au moment de l'interview était encore plus faible (32,7%) (119).

Au Canada, la proportion de femmes connaissant l'acide folique et ayant une supplémentation a également augmenté au cours des dernières décennies. En 1996, une enquête menée auprès de 1124 femmes ontariennes montrait que 77,5% des femmes ne savaient pas que la prise de vitamines pouvait prévenir les anomalies congénitales et seulement 7,8% connaissaient le lien direct entre l'acide folique et les ATN. De plus, seulement 1,8% savaient que l'acide folique devait être prise en période préconceptionnelle (120).

En 2003, une enquête menée à Vancouver auprès d'un échantillon de 148 femmes montrait que 35% d'entre elles savaient que l'acide folique prévenait les anomalies congénitales et 14% savaient que la vitamine devait être prise en période préconceptionnelle. Toutefois, seulement 28 % des participantes utilisaient un supplément d'acide folique au moment de l'étude (114).

Une étude menée dans la région de Montréal en 2002 a montré que 62% des 75 femmes interrogées lors de leur première visite prénatale, avaient eu une supplémentation

en acide folique avant leur grossesse, mais seulement 39% avaient une supplémentation adéquate pour prévenir les ATN (121). Une enquête menée en Nouvelle-Écosse dans un centre de santé périnatale montre que parmi les 484 femmes incluses dans l'étude, 60% avait une supplémentation en acide folique pour au moins 4 semaines avant le début de leur grossesse (122).

Les données issues du *Canadian community health survey* (CCHS) en 2004, rapportées par Shakur YA, montraient que des suppléments contenant de l'acide folique étaient consommés par 15%, 23% et 29% des femmes âgées entre 14-18, 19-30 et 31-50 ans respectivement. En 2005, le CCHS a demandé aux femmes ayant donné naissance dans les 5 années précédant le début de l'étude si elles avaient une supplémentation en acide folique avant de savoir qu'elles étaient enceinte : 57,8 % d'entre elles ont répondu oui, comparativement à 47,2% lors de l'enquête 2000-2001(6). L'enquête Canadienne sur l'expérience de la maternité, menée chez 6421 femmes ayant donné naissance entre 2005 et 2006, a évalué la prise d'acide folique en période préconceptionnelle et les connaissances sur l'acide folique. Au total, 57,7% des femmes ont indiqué avoir pris de l'acide folique au moins 3 mois avant leur grossesse. Cette proportion varie entre les provinces et territoires allant de 67,9% au Yukon et 61,3% en Colombie-Britannique à 47,9% à l'Île du Prince-Édouard et 13,6% au Nunavut (64). De façon générale, 77,6% des femmes ont indiqué savoir avant leur grossesse qu'une supplémentation en acide folique pouvait prévenir certaines anomalies congénitales. Toutefois, les femmes primipares, de moins de 24 ans, avec un niveau d'éducation et un revenu familial faible ont rapporté des niveaux plus faibles de connaissance sur la prise d'acide folique avant la grossesse (64). Cette enquête a également permis d'identifier les facteurs d'une non-supplémentation avant la grossesse; l'âge (<24 ans), une éducation inférieure au niveau universitaire, un faible revenu, le tabagisme, l'obésité, être né à l'extérieur du Canada et être sans emploi (123).

Ces différentes études montrent que l'information sur l'acide folique n'est pas bien véhiculée. Peu de femmes savent pourquoi l'acide folique est consommé pendant la

grossesse et pourquoi la supplémentation doit débiter avant la conception. Également, selon les caractéristiques socio-économiques et ethniques des femmes, il y a beaucoup de différence tant dans le niveau de connaissance que dans la proportion d'utilisatrice de multivitamines / acide folique.

2.7 L'acide folique et les autres issues de grossesses

2.7.1 Les malformations cardiaques

Chaque année, on estime que 2 à 3% des enfants nés au Canada ont une malformation congénitale majeure (MCM) (89). Ces malformations sont l'une des principales causes de mortalité infantile; 24% des décès pendant la première année de vie leur sont attribuables (6). Les malformations congénitales cardiaques (MCC) représentent la sous-catégorie d'anomalies structurales la plus commune; la prévalence à la naissance, selon les données du RCSAC, se situe autour de 104 par 10 000 naissances totales (89).

Le taux de mortalité infantile associé aux malformations du système cardiovasculaire a diminué de 30% (RR=0,70, IC95% [0,72-0,79]) entre 1983 et 1995, un changement qui est attribué à l'amélioration du diagnostic prénatal, une augmentation des interruptions de grossesses sélectives et une amélioration des techniques chirurgicales (21, 124). Malgré tout, les malformations du système cardiovasculaire demeurent la première cause de mortalité infantile attribuable aux malformations congénitales (21, 125).

L'étiologie des malformations cardiaques est peu connue. La majorité des cas sont d'origines multifactorielles et héréditaires. Ils sont fréquemment associé à des syndromes chromosomiques et d'autres malformations congénitales (89). On estime que les malformations dues à des aneuploïdies chromosomiques sont responsables de 10% à 15% des malformations (126) et celles qui sont d'origine génétique sont de l'ordre de 3% à 5% (126). Seulement 2% des MCC seraient attribuables à des agents environnementaux (89). Les tératogènes connues sont l'abus d'alcool, la rubéole, l'hydantoïne, la thalidomide,

l'infection maternelle à la rubéole pendant la grossesse et la vitamine A et ses dérivés (rétinoïdes). Certaines conditions maternelles comme la phénylcétonurie, le diabète pré-gestationnel, l'obésité et l'épilepsie de même que l'âge sont des facteurs de risque connus pour cette catégorie de malformation congénitale (127).

Un nombre important d'études randomisées ont confirmé qu'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique réduisait l'occurrence (2, 46) et la récurrence (3, 128) des anomalies du tube neural. Une diminution de 72% (RR=0,28, IC95% [0,13-0,58]) du risque est observé lorsque les femmes ont une supplémentation quotidienne en acide folique avant la grossesse (129). De nouvelles études suggèrent maintenant que les multivitamines contenant de l'acide folique auraient un effet protecteur similaire pour les malformations cardiaques.

Les premières évidences proviennent de l'essai clinique randomisé de Czeizel. La prise d'acide folique avant le début de la grossesse réduisait de 58% (RR=0,42, IC95% [0,19-0,98]) l'occurrence des MCC (10). Les études subséquentes supportaient généralement ces résultats, mais elles ne sont pas toutes concluantes.

Les données du *Atlanta Birth Defects Case-control Study* (1968-1980), montraient une diminution du risque de MCC de 24% (OR=0,76; IC95% [0,60-0,97]) (9). Les données dérivées d'une étude cas-témoin populationnelle californienne (1987-1988) (130) et du *Baltimore-Washington Infant Study* (1981-1989) (131) montrent respectivement une tendance vers la diminution du risque pour les anomalies conotruncales (OR=0,70; IC95% [0,46-1,1] et OR=0,97, IC95% [0,6-1,6]). Quant aux résultats du *Stone Epidemiology Birth Defects Study* (1993-1996), ils ne montrent pas d'évidence de réduction ni des anomalies conotruncales (OR=1,0; IC95%: [0,6-1,7]), ni des défauts du septum ventriculaires (OR=1,2 IC95%:[0,8-1,9]) (132).

Si la supplémentation en acide folique réduit le risque de MCC, la prise d'antagonistes de l'acide folique serait probablement associée à une augmentation du

risque. Ces antagonistes sont généralement classés en deux groupes : les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (aminoptérine, méthotrexate, sulfasalazine, pyriméthamine, triamterène et triméthoprim) et les composés qui influencent le métabolisme de l'acide folique, principalement les antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, primidone, et phénobarbital). Les données du *Slone Epidemiology Birth Defects Study* (1976-1998) montrent que l'utilisation d'un antagoniste de l'acide folique pendant le deuxième ou troisième mois de grossesse augmente le risque de malformations cardiaques. Spécifiquement, les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase augmentent le risque de 3,4 fois (IC95% [1,8-6,4]) et les antiépileptiques augmentent le risque de 2,2 fois (IC95% [1,4-3,5]) (133). Des résultats similaires ont été observés à partir des données de l'*EUROCAT Northern Netherlands registry*, un registre d'anomalies congénitales. Les femmes exposées à un antiépileptique dans les 10 premières semaines de grossesse étaient 4,77 fois plus à risque de malformations congénitales cardiaques (IC95% [1,28-17,86]) (134). Les résultats d'une étude de cohorte rétrospective en Israël montre quant à elle une augmentation du risque de malformations cardiaques de 1,76 fois après exposition à des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase dans les 13 premières semaines de grossesse (IC95% [1,05-2,95]) (135).

La fortification obligatoire des produits céréaliers a largement contribué à la diminution de la prévalence des ATN au Canada (4). Une diminution de la prévalence des autres anomalies a également été observée suite à la fortification. Les données de l'*Alberta Congenital Anomalies Surveillance System* (ACASS), suggèrent une réduction de 20% des communications inter-auriculaires de type *ostium secundum* (OR=0,80, IC95% [0,69-0,93]) entre la période pré (1992-1996) et post-fortification (1999-2003) (136). Les résultats sont non-concluants pour les autres types d'anomalies cardiaques. Au Québec, une étude faite avec les données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et le registre des décès du Québec (1990-2005) montre qu'après une période stable de 9 ans, il y a une diminution significative de 6% par année des anomalies cardiaques sévères suite à la fortification (IC95% [0,90-0,97]) (137).

Ces différents résultats, provenant de populations différentes, supportent l'hypothèse que l'acide folique a un effet préventif non-seulement sur les anomalies du tube neural, mais également sur les malformations cardiaques congénitales.

2.7.2 Les autres malformations congénitales

Outre les anomalies du tube neural et les malformations cardiaques, l'acide folique semblent réduire le risque de certaines autres malformations congénitales. L'étude randomisée hongroise de Czeizel AE montrait que, en excluant les anomalies du tube neural et les syndromes génétiques, la prévalence des MCM est de 14,7 par 1000 grossesses dans le groupe avec supplémentation (0,8 mg d'acide folique) contre 28,3 par 1000 grossesses dans le groupe contrôle ($p=0.0025$) (138). La méta-analyse du groupe Cochrane qui incluait 5 essais cliniques randomisés (1949 femmes avec un historique d'ATN et 4156 femmes sans historique d'ATN) n'a pas trouvé de différence significative entre le groupe expérimental supplémenté et le groupe contrôle dans le nombre de malformations cardiaques ($RR= 0,55$; $IC95\% : [0,27-1,14]$) ni dans le nombre de malformations congénitales autres ($RR= 0,72$; $IC95\% : [0,48-1,07]$) (139).

Toutefois, la méta-analyse du groupe Motherisk, incluant les études observationnelles (cohorte et cas-témoin) et les essais randomisés, a montré que l'utilisation d'un supplément contenant de l'acide folique diminuait le risque pour les ATN, les malformations cardiaques et les malformations réductionnelles des membres:

- Anomalies du tube neural : étude cas-témoin seulement : $OR=0,67$ ($IC95\% [0,58-0,77]$), étude de cohorte et étude cliniques randomisées (RCT) : $OR=0,52$ ($IC95\% [0,39-0,69]$).
- Malformations cardiovasculaires : étude cas-témoin seulement : $OR=0,78$ ($IC95\% [0,67-0,92]$), étude de cohorte et RCT : $OR=0,61$ ($IC95\% [0,40-0,92]$).

- Malformation réductionnelle des membres : étude cas-témoin seulement : OR=0,48 (IC95% [0,30-0,76]), étude de cohorte et RCT : OR=0,57 (IC95% [0,38-0,85]).
- Fentes palatines : étude cas-témoin seulement : OR=0,76 (IC95% [0,62-0,93]), étude de cohorte et RCT : OR=0,42 (IC95% [0,06-2,84]).
- Fentes labiales avec ou sans fentes palatines : étude cas-témoin seulement : OR=0,63 (IC95% [0,54-0,73]), étude de cohorte et RCT : OR=0,58 (IC95% [0,28-1,19]).
- Malformations du tractus urinaire : étude cas-témoin seulement : OR=0,48 (IC95% [0,30-0,76]), étude de cohorte et RCT : OR=0,68 (IC95% [0,35-1,31]).
- Hydrocéphalie congénitale : étude cas-témoin seulement: OR=0,37 (IC95% [0,27-0,56]), étude de cohorte et RCT : OR=1,54 (IC95% [0,53-4,50]).

2.7.3 Les grossesses multiples

Le nombre de grossesses multiples a considérablement augmenté au cours des dernières décennies : des augmentations entre 50% et 60% ont été observées en Angleterre, en France et aux États-Unis (140). On estime qu'un tiers à un quart de cette tendance est dû à l'augmentation de l'âge maternel, un facteur de risque pour les grossesses multiples. L'utilisation des techniques de reproduction assistés (ART) et des stimulants ovariens seraient responsables de 30% à 50% de l'augmentation de naissances de jumeaux et 75% de l'augmentation de naissances de triplets (140). Le recours aux traitements de fertilité est un confondant et une limite majeure dans l'interprétation des résultats des études sur la supplémentation préconceptionnelle en acide folique et le risque de grossesses multiples, lorsqu'il n'y a pas d'information sur leur utilisation.

Czeizel AE est le premier à avoir rapporté une association entre la prise d'acide folique et l'augmentation du risque de grossesses multiples dans le groupe de femmes ayant participé à l'essai clinique randomisé hongroise (2, 141). Chez les femmes supplémentées (0,8 mg d'acide folique), 3,8% des naissances étaient multiples contre

2,7% des naissances chez les femmes contrôles, une augmentation de 40% ($p=0,03$). Après stratification pour l'utilisation de clomiphène (un stimulant ovarien), les résultats étaient similaires: le clomiphène ne pouvait pas expliquer l'augmentation du nombre de grossesses multiples. Les données provenant du *MRC Vitamin Study* (4 mg d'acide folique) montraient que les taux de grossesses multiples dans les groupes avec supplémentation en acide folique et sans supplémentation étaient similaires (1,18% vs. 0,83%, $p=0,75$)(3). La méta-analyse du groupe Cochrane (essais cliniques randomisés de Czeizel AE (2), du *MRC Vitamin Study Group* (3) et du *Irish Vitamin Study Group* (128)) montrait que le risque de grossesses multiples augmente de façon consistante dans les trois études, mais le résultat est non-significatif (OR= 1,40; IC 95% : [0,93-2,11]) (129).

Le risque de grossesses multiples a également été évalué dans les grandes cohortes populationnelles et les registres de naissances. La cohorte de naissances chinoise, résultant de l'évaluation d'une campagne de santé publique sur la prise d'acide folique en période périconceptionnelle (1), montre un taux de naissances multiples de 0,59% chez les femmes avec utilisation d'acide folique et 0,65% chez les femmes sans supplémentation et un risque relatif ajusté pour l'âge maternel de 0,91% (IC95% 0,82-1,0)(142). Dans ces communautés, l'accès aux techniques de procréation assistées est presque inexistant. Les résultats du *Swedish Medical Birth Register*, qui incluent les 576 873 naissances survenues en Suède entre 1995 et 2001, ont évalué l'association entre l'utilisation d'acide folique et les naissances de jumeaux dizygotiques, en excluant les femmes qui ont rapporté avoir eu recours aux stimulants ovariens ou gestagènes et/ou à la fécondation in vitro. Après ajustement pour l'année de naissance, l'âge maternel, la parité et la consommation de tabac, les femmes avec une supplémentation avaient un risque de jumeaux dizygotiques de 1,71 fois plus élevé que celles sans supplémentation (IC95% : [1,21-2,42]) (143). Une étude rétrospective populationnelle a été conduite en Norvège, avec les données des 176 042 femmes ayant donné naissance entre 1998 et 2001 du *Medical Birth Registry of Norway*. Après ajustement pour l'âge maternel et la parité, une augmentation du risque de grossesses multiples associée à la prise d'acide folique en période préconceptionnelle était observée (OR= 1,59; IC95% : [1,41-1,78]). Toutefois,

cette association était hautement confondue par le recours aux traitements de fécondation in vitro. Après exclusion de ces grossesses, il n'y avait plus d'association (OR 1,02, IC95% :0,85-1,24) (144).

2.8 Diagnostic prénatal des anomalies du tube neural

2.8.1 Test de l'alpha-fétoprotéine sérique maternelle

L' α -fétoprotéine (AFP) est une glycoprotéine synthétisée par le sac vitellin en début de gestation et ensuite par le foie et l'intestin (145). Les concentrations plasmatiques fœtales d'AFP sont maximales entre la 12^e et la 13^e semaine de gestation. L'AFP est sécrétée dans le liquide amniotique et passe, par diffusion, dans la circulation maternelle.

Les niveaux d' α -fétoprotéine sérique maternelle (AFPSM) sont mesurés entre la 15^e et la 18^e semaine de gestation, conjointement avec une échographie détaillée. Ce test est considéré comme une mesure de détection des ATN. Dans les populations à faible risque d'ATN, le taux de détection (sensibilité) varie entre 72% et 91% et les taux de faux positifs sont entre 1,2% et 3,9% (87, 146). Les femmes diabétiques ont des niveaux d'AFPSM habituellement plus élevés et sont également plus à risque pour les ATN. Ainsi, les niveaux sont ajustés pour l'âge gestationnel, le poids maternel, l'origine ethnique et le statut de diabète. Si les niveaux d'AFPSM sont élevés, l'amniosynthèse devra être envisagée.

2.8.2 Test de l'alpha-fétoprotéine et de l'acétylcholinestérase du liquide amniotique

Ces tests représentent les mesures diagnostiques des ATN. De petites quantités d'AFP entrent normalement dans le liquide amniotique, mais en présence d'une ATN ouverte (lésions non-recouvertes de peau), une grande quantité s'échappe de la circulation fœtale pour se retrouver dans le liquide amniotique. La mesure des niveaux d' α -fétoprotéine du liquide amniotique (AFPLA), obtenue entre la 16^e et 18^e semaine de

gestation permet d'identifier 99% des cas d'ATN. Les niveaux d'AFPLA peuvent également être élevés en présence d'autres conditions fœtales. Un test sur les niveaux d'acétylcholinestérase devra alors être fait puisqu'il est plus spécifique aux ATN (146).

2.9 L'acide folique: pharmacodynamique et pharmacocinétique

2.9.1 Découverte de l'acide folique

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble du groupe B et un cofacteur nécessaire à plusieurs enzymes et réactions de transferts d'unités monocarboniques. L'acide folique est un nutriment essentiel puisque l'humain et les mammifères sont incapable d'en faire la synthèse, contrairement aux plantes et aux bactéries. Une déficience en acide folique a été associée à plusieurs désordres soit l'anémie mégaloblastique (carence en vitamine B12), les désordres neurologiques, les ATN et possiblement d'autres malformations congénitales. Une déficience peut être le résultat d'une altération de l'absorption et/ou du métabolisme de la vitamine.

Les propriétés physiologiques de l'acide folique ont été découvertes au début des années 1930, grâce aux études sur l'anémie mégaloblastique chez les femmes enceintes de Lucy Wills à Bombay en Inde (147). Wills a été capable de reproduire ce type d'anémie chez des singes dont la diète comprenait du pain blanc et du riz. Cette anémie ne répondait à aucun traitement parmi les vitamines identifiées à l'époque ni aux extraits de foie purifiés qui comprenaient les vitamines B2 et B12. Toutefois, une bonne réponse clinique était observée lorsqu'une préparation de levure était administrée aux singes. Ce produit antianémique a par la suite été isolé dans des feuilles d'épinards par Mitchell HK (148). En 1945, la structure cristalline de l'acide folique a été identifiée rendant la synthèse chimique possible (149).

2.9.2 La structure et les fonctions de l'acide folique

Trois structures chimiques distinctes forment l'acide ptéorylglutamique (acide folique) : un 6-méthylptérine, un acide p-aminobenzoïque et un glutamate (Figure 1). Le nombre de résidus glutamates varie entre les folates naturels (150) alors que l'acide folique, qui est la forme la plus stable et la plus oxydée, comprend un seul résidu. Cette forme est peu fréquente dans la nature, mais les aliments fortifiés et les suppléments de vitamines sont fabriqués à partir de celle-ci (151), étant donné sa stabilité et son faible coût. Les folates naturels, ptéorylpolyglutamates, peuvent contenir entre un et six glutamates additionnels (81).

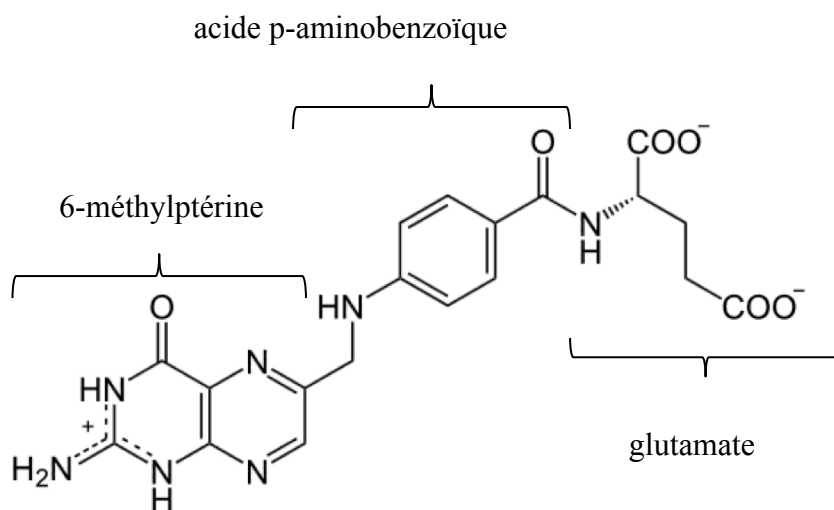


Figure 1. Structure chimique de l'acide folique

Les folates existent sous différents états de stress oxydatifs qui sont tous essentiels au rôle du cofacteur dans les réactions enzymatiques métaboliques. Une première réduction intracellulaire du folate conduit au dihydrofolate et une deuxième réduction produit le tétrahydrofolate. Chacune de ces réductions est catalysée par une dihydrofolate réductase NADPH-spécifique. Le tétrahydrofolate est ensuite utilisé comme coenzyme dans les réactions de transfert d'unités monocarboniques (150). Les coenzymes sont impliquées

dans (1) la synthèse d'acide désoxyribonucléiques (ADN) et ainsi requises pour la division cellulaire, (2) la synthèse des purines et (3) l'interconversion des sérines en glycines et de l'homocystéine en méthionine(81).

2.9.3 Les propriétés pharmacocinétiques de l'acide folique

Comme l'humain est incapable de synthétiser et d'emmagasiner l'acide folique à long-terme, il doit recourir à l'alimentation pour garder des niveaux appréciables d'acide folique nécessaire aux réactions métaboliques. Les sources principales de folate alimentaire sont les légumes verts tels les épinards, les céréales ainsi que produits céréaliers et les produits laitiers (152).

Absorption, transport et distribution

Avant d'être absorbés par la muqueuse intestinale, les folates alimentaires (principalement sous la forme de polyglutamates) doivent être hydrolysés en monoglutamate, par la folate conjugase (folylpolyglutamate carboxypeptidase ou γ -glutamylhydrolase) (153), retrouvée sur la bordure en brosse de l'intestin. Les cellules de la muqueuse intestinale possèdent également des transporteurs énergie-dépendants et saturables qui sont responsables de l'absorption des monoglutamates à des concentrations physiologiques (154). Il y a également diffusion passive des monoglutamates à des concentrations élevées.

La biodisponibilité des folates peut être influencée par plusieurs facteurs lors de l'hydrolyse des polyglutamates ou de l'absorption par le transporteur au niveau de la muqueuse. L'enzyme responsable de l'hydrolyse des polyglutamates fonctionne de façon optimal a un pH de 6-7 (153). L'ingestion d'aliments, comme le jus d'orange (qui réduit le pH intestinal à 3,7) réduit la biodisponibilité des folates. Les ions organiques acides (citrate, malate et ascorbate) présents dans le jus inhibent l'activité de la folate conjugase (155, 156). Certaines drogues, comme le sulfasalazine et l'alcool, sont aussi des inhibiteurs (153). D'autres aliments, dont les produits laitiers, contiennent des protéines

liant les folates qui augmenteraient la stabilité de la vitamine lors de la digestion (157). Des observations faites chez des patients souffrant d'insuffisance pancréatique (dont le milieu intestinal est acide) ont montré que l'absorption des folates par le transporteur actif (transporteur énergie-dépendant) était également influencé par le pH de l'intestin; le pH optimal se situant entre 6,1 et 6,3. Les désordres intestinaux comme la maladie de Crohn et la maladie cœliaque mettent les patients à risque d'avoir une déficience en folate (150).

Une fois absorbés, les folates monoglutamates sont convertis en 5-méthyl tétrahydrofolate (5-méthyl THF) lors du passage dans les cellules intestinales, puis transporté vers le système porte-hépatique (152). Au foie, il y aura élimination d'une fraction significative de la dose absorbée (effet du premier passage hépatique) (158). Dans le système porte, on retrouve principalement les folates sous la forme 5-méthyl THF.

Toutefois, le 5-méthyl THF ne peut pas être retenu par les cellules ou utilisé comme coenzyme, il doit d'abord être transformé en tétrahydrofolate (THF) par la méthionine synthase (MS) vitamine-B12 dépendante (159) puis retransformé en polyglutamates par la folylpolyglutamate synthase (FPGS) dans le foie ou d'autres tissus (151). Chez l'humain, le folate est principalement entreposé au niveau du foie, qui contient environ 50% de la quantité totale (5-20mg) (152). Un groupe canadien a déterminé, après autopsie, que le foie contenait approximativement 11 mg de folate (160). Dans la circulation sanguine, près du deux-tiers des folates sont liés à des protéines plasmatiques, principalement l'albumine (81).

Finalement, le transport cellulaire des folates implique différents systèmes, soit des transporteurs membranaires ou des systèmes médiés par des protéines liant les folates (81). Ces systèmes de transport ne sont pas saturés dans des conditions physiologiques. Conséquemment, un influx de folate dans les cellules est attendu après une élévation de la concentration plasmatique en folate dû à la supplémentation, par exemple.

Métabolisme, élimination et excrétion

Pour être entreposés par le foie, les THF doivent être sous la forme polyglutamates. Par contre, lorsqu'ils sont relâchés par les tissus vers la circulation sanguine ou la bile, ils doivent être transformés en monoglutamates par la folate conjugase (γ -glutamylhydrolase) (81). Par la recirculation entéro-hépatique, 100 μg de folate peuvent être excrétés dans la bile chaque jour, mais une partie est réabsorbée par l'intestin (151). Comme mentionné précédemment, avant d'être utilisé comme coenzyme dans les réactions métaboliques, les folates doivent être retransformés en polyglutamates par la folylpolyglutamate synthase (81). La transformation des polyglutamates en monoglutamates et vice versa est constante, dépendamment si les folates sont circulants ou utilisés par les tissus.

Les folates sont filtrés et se retrouvent librement dans le glomérule du rein pour ensuite être réabsorbés au niveau du tubule proximal rénal. Seulement 1 à 2% des folates consommés sont excrétés de façon intacte dans l'urine, suggérant qu'une grande majorité des produits d'excrétion chez l'humain sont des produits du clivage des folates (161).

La première étape du catabolisme des folates passe par le clivage intracellulaire des polyglutamates, produisant des ptéridines et des p -aminobenzoylglutamate (pABG). Avant l'excrétion, les pABG sont N-acétylés en amidobenzoylglutamate (apABG) (162). L'excrétion des catabolites de folates est significativement plus élevée chez les femmes enceintes que chez les femmes contrôles (163, 164). L'augmentation du catabolisme des folates est probablement due à la plus grande utilisation des vitamines dans le processus de biosynthèse cellulaire (164).

La biodisponibilité des folates naturels et synthétiques

La biodisponibilité de l'acide folique provenant des suppléments est de près de 100% lorsque consommé à jeun (165). Lorsque consommé avec de la nourriture, la biodisponibilité diminue légèrement mais de façon non-significative (166), elle est

estimée à 85% (81). La biodisponibilité des folates naturels est de 50% inférieure à celle de l'acide folique provenant de la supplémentation et/ou de la fortification, sur la base des changements observés dans les concentrations sanguines de folates (167). L'*Institute of Medicine*, estime donc que 1,0 µg de folate naturels = 0,5 µg d'acide folique synthétique consommé à jeun = 0,6 µg d'acide folique synthétique avec un repas (81).

Les folates sont liés de façon covalente avec les macromolécules des aliments. La matrice alimentaire influence l'absorption si les folates y sont emprisonnés. La relâche incomplète des folates des cellules végétales peut aussi affecté la biodisponibilité des folates (157).

L'effet des fibres alimentaires sur la biodisponibilité a été largement étudié, mais les résultats sont inconsistants (157). Certaines formes de fibres (son de blé) pourraient diminuées la biodisponibilité de certaines formes de folates sous certaines conditions, mais il n'y a aucun effet apparent pour la plupart des fibres (165).

Contrairement à l'acide folique, qui est une molécule complètement oxydée, les folates naturels sont un mélange de formes réduites. La forme oxydée de l'acide folique la rend très stable à l'oxydation et à la destruction (168) observées lors de la cuisson et la préparation des aliments. Des pertes de 50% à 80% de folates sont engendrées après l'ébullition des légumes verts (157). Certains constituants alimentaires peuvent améliorer la biodisponibilité des folates en augmentant leur stabilité lors de la préparation et la digestion intestinale (les protéines liant les folates, l'acide ascorbique et les antioxydants) (157).

2.9.4 Interactions drogues-acide folique

L'acide folique, un nutriment essentiel, est convertis par une suite de réaction enzymatique en tétrahydrofolate (THF), une coenzyme essentielle à la synthèse de précurseurs de l'ADN et de l'ARN (150). Les composés chimiques interférant avec le

métabolisme de l'acide folique réduisent la capacité cellulaire à utiliser le THF dans les transferts de carbone et les réactions de méthylation dans la synthèse des purines (ribonucléotides) et des thymidine monophosphate (TMP), inhibant ainsi la synthèse de l'ADN (169). Les antagonistes de l'acide folique peuvent être classés en deux groupes : les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (aminoptérine, méthotrexate, sulfasalazine, pyriméthamine, triamterène et triméthoprim) et les composés ayant un effet sur les enzymes du métabolisme, principalement les antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine, phénytoïne, primidone et phénobarbital) (133).

2.10 Conclusion

Une déficience en acide folique au moment de l'embryogénèse est un facteur de risque important pour certaines malformations congénitales telles que les anomalies du tube neural (ATN). En effet, différentes études cliniques randomisées ont démontré que la prise d'un supplément d'acide folique en période préconceptionnelle diminuait de 72% le risque d'ATN. Il est également reconnu que le risque d'ATN est différentiel chez les femmes, selon la race ou l'origine ethnique et l'état de santé (obésité, diabète ou épilepsie). Certaines prédispositions génétiques pourraient également augmenter le risque d'ATN. Certains pays ont rendu obligatoire la fortification en acide folique de certains produits céréaliers, ce qui a permis une diminution de la prévalence des ATN. La prise d'acide folique avant le début de la grossesse est également recommandée par les différentes autorités de santé publique à travers le monde, dans le but de diminuer davantage le risque d'anomalies du tube neural. Il semble également qu'une supplémentation en acide folique réduirait le risque d'autres malformations congénitales comme les anomalies cardiaques ou du système urogénital.

Malgré un nombre de plus en plus important de femmes qui ont entendu parler d'acide folique, une faible proportion savent que l'acide folique aide à prévenir les anomalies du tube neural et que la supplémentation doit débuter avant la grossesse. Certaines caractéristiques distinguent les femmes qui ont entendu parler d'acide folique ou qui consomment un supplément avant le début de la grossesse. Les femmes plus jeunes, avec un faible revenu, un faible niveau d'éducation et non-caucasienne sont moins informées par rapport à la supplémentation en acide folique. Une étude faite auprès de médecins canadiens montre également que les gynécologues-obstétriciens avaient plus tendance à parler de supplémentation préconceptionnelle en acide folique avec leur patientes que les médecins de familles (170). Il existe donc encore des lacunes dans la transmission de l'information qui est faite aux femmes quant aux bénéfices de la prise d'acide folique avant et en début de grossesse.

Présentement, les recommandations par rapport aux faibles doses d'acide folique sont uniformes entre les pays, mais elles varient lorsqu'il s'agit de hautes doses d'acide folique. Cela est probablement dû au fait qu'il y a un manque de données probantes sur l'efficacité différentielle des hautes doses d'acide folique par rapport aux faibles doses pour la prévention des ATN, pour le groupe restreint de femmes avec différents facteurs de risques pour les ATN. Ces deux études se proposent donc d'évaluer l'usage des hautes doses d'acide folique par la population de femmes enceintes du Québec, étant donné qu'au Canada, les recommandations en vigueur comprennent des recommandations particulières pour ce groupe de femmes à risque.

3. MÉTHODOLOGIE

Dans le cadre de cette maîtrise, deux études distinctes, ayant pour thème l'acide folique, ont été réalisées. Les sources de données pour chacune de ces études sont également différentes; la première étude utilise un questionnaire auto-administré alors que le Registre Québécois des Grossesses, une banque de données administratives du Québec combinant trois grandes bases de données, a permis de mener à terme la deuxième étude.

3.1 Étude 1: Évaluation de la concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les directives cliniques canadiennes

3.1.1 Devis de recherche

Pour répondre aux objectifs mentionnés précédemment, soit l'évaluation de la concordance et l'identification des déterminants, une étude transversale sur l'utilisation de l'acide folique par les femmes enceintes a été réalisée. Le recrutement des femmes s'est déroulé dans les cliniques externes du département d'Obstétrique et de Gynécologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ste-Justine entre mai et juillet 2010.

L'acide folique (< 5mg) est une vitamine largement disponible sans prescription. Au Québec, seul les comprimés de 5 mg prescrits par un professionnel de la santé peuvent être remboursés par le régime d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Or, la recommandation canadienne pour un grand nombre

de femmes est de prendre entre 0,4 et 1,0 mg d'acide folique avant le début de la grossesse et cette utilisation ne serait pas capturée dans le fichier pharmaceutique de la RAMQ. Ainsi, l'utilisation d'un questionnaire auto-administré, nous a permis de mesurer de façon ponctuelle la concordance entre l'utilisation de l'acide folique (toutes doses possibles) et les plus récentes directives cliniques canadiennes afin de répondre à notre objectif.

3.1.2 Population Source

Il s'agit des femmes enceintes s'étant présentée à la Clinique des Grossesses à Risques (GARE) où à la clinique d'Obstétrique du département d'obstétrique et de gynécologie du CHU Ste-Justine, affilié à l'Université de Montréal (3175 Côte-Ste-Catherine, Québec, Canada), pour un suivi de grossesse.

3.1.3 Méthode de sélection des sujets

Les femmes enceintes se présentant dans les salles d'attentes des cliniques externes d'obstétrique et de gynécologie du CHU Ste-Justine ont été approchées par une stagiaire de recherche (AA Richard-Tremblay) au cours de l'été 2010.

Le nombre de patientes à recruter a été défini *a priori*. Entre 30 et 40 femmes se présentent chaque jour à l'une des cliniques d'obstétriques du CHU Sainte-Justine et il était estimé que 5 à 10 femmes par jour seraient interviewées, 3 jours par semaine. Ainsi, un total de 375 femmes serait potentiellement interviewé sur une période de 4 mois et demi.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les femmes étaient admissibles à l'étude si :

- Elles étaient âgées de 18 ans et plus ;
- Elles étaient au moins à leur deuxième trimestre de grossesse lorsqu'elles se présentaient à la clinique de grossesses à risque (GARE) ou à la clinique externe d'obstétrique du CHU Ste-Justine;
- Elles acceptaient de signer le formulaire de consentement;
- Elles parlaient et lisaient le français ou l'anglais.

Les femmes étaient exclues de l'étude si :

- Elles ne parlaient ou ne lisaient ni le français ni l'anglais;
- Elles refusaient de signer le formulaire de consentement.

Les femmes qui étaient à leur premier trimestre de grossesse ont été exclues à la demande du comité éthique. Comme ces femmes n'ont pas nécessairement eu leur première échographie, nous ne voulions pas les inquiéter inutilement dans le cas où elles n'auraient pas eu une supplémentation en acide folique.

3.1.4 Déroulement de l'étude et méthode de collecte des données

Le recrutement des patientes a été réalisé dans les cliniques GARE et d'Obstétrique du département d'Obstétrique et de Gynécologie du CHU Ste-Justine à partir du 12 mai 2010 et il s'est terminé le 21 juillet 2010, pour un total de 11 semaines de recrutement.

La stagiaire de recherche présentait le projet aux femmes lorsqu'elles étaient dans les salles d'attentes des cliniques externes, avant leur rencontre avec l'infirmière ou avant leur rencontre avec leur obstétricien-gynécologue. Si les patientes étaient intéressées et

répondaient aux critères d'inclusion de l'étude, deux copies du formulaire de consentement (Annexe I) et un questionnaire auto-administré (Annexe II) leur étaient remis. Les femmes avaient comme consigne de commencer par lire le formulaire de consentement et si elles acceptaient toujours de participer à l'étude, de signer les deux copies. Elles pouvaient ensuite remplir le questionnaire. À la remise du questionnaire, les deux copies du formulaire de consentement étaient signées par la stagiaire et un numéro d'identification était inscrit sur chaque document. Une copie du formulaire était remise à la participante et l'autre était récupérée par la stagiaire. La date de participation et le numéro d'identification étaient notés sur une feuille de route.

La construction du questionnaire a été effectuée par certains membres de l'équipe de recherche (O. Sheehy, E. Ferreira et A.Bérard). Les variables d'intérêt pour ce projet ont été identifiées puis les questions permettant d'obtenir ces informations ont été incluses dans le questionnaire. Il n'a pas été pré-testé.

Les réponses du questionnaire ont ensuite été colligées, au fur et à mesure, par la stagiaire de recherche à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel ©. Les analyses statistiques ont été faites entre septembre 2010 et avril 2011 avec le logiciel SAS © et la rédaction du manuscrit a eu lieu entre mai et août 2011.

3.1.5 Définition des variables

Les variables à l'étude ont été obtenues à partir du questionnaire auto-administré remplis par les participantes.

Variables indépendantes:

Pour l'identification des différents déterminants d'une utilisation périconceptionnelle en acide folique concordante aux directives cliniques canadiennes, les déterminants potentiels eux-mêmes ont constitué les variables indépendantes.

Groupe de femmes visées par les stratégies de prévention

Les groupes de femmes ont été définis selon les directives cliniques de la SOGC (118) :

- **Option A** : les femmes n'ayant aucun risque en matière de santé;
- **Option B** : les femmes ayant des risques en matière de santé (épilepsie, diabète pré-gestationnel (type I et II), obésité ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$)), ayant des antécédants familiaux d'anomalies du tube neural ou appartenant à certains groupes ethniques à risque élevé d'ATN (sikhs, celtiques, chinoises du nord);
- **Option C** : les femmes ayant des problèmes reliés au mode de vie, soit un abus potentiel de substances tératogènes avant la grossesse comme l'alcool (plus de 9 consommations par semaine) (171), le tabac (consommation régulière) et les drogues récréationnelles non-prescrites (p. ex : marijuana, cocaïne, héroïne);
- **Prévention des récurrences** : les femmes qui ont déjà eu un fœtus ou un enfant affecté par une anomalies du tube neural ou une autre anomalie congénitale (excluant les anomalies génétiques et chromosomiques).

Autres variables et déterminants d'une utilisation périconceptionnelle concordante

- **Variables démographiques et socioéconomiques** (âge de la participante, groupe ethnique/race, poids, taille, niveau de scolarité, revenu annuel familial et état civil);
- **Comorbidités** (diabète (type 1 ou 2), épilepsie, autres problèmes de santé et prise de médicaments prescrits);
- **Historique de la grossesse** (âge gestationnel, parité, recours à des traitements de fertilité, raisons et nombre d'interruption volontaire de grossesse antérieure, planification de la grossesse);
- Antécédants d'anomalies du tube neural ou anomalies congénitales (type de malformations congénitales);
- Antécédants familiaux d'anomalies du tube neural (lien de parenté et type d'ATN);

- **Habitudes de vie** (consommation de caféine, d'alcool, de tabac et de drogues récréationnelles non-prescrites avant et pendant la grossesse et consommation de produits naturels ou médicaments en vente libre avant la grossesse);

Variable dépendante:

Concordance aux directives cliniques canadiennes :

1. La concordance a été définies selon les directives cliniques communes de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) et du programme Motherisk parues en 2007 (118). Les recommandations canadiennes visent quatre (4) groupes de femmes.
2. L'appartenance à chacun de ces groupes a été définie selon les caractéristiques socioéconomiques, sociodémographiques et les comorbidités rapportées par la participante, tel que mentionné précédemment.
3. Cette variable a été évaluée de façon dichotomique (oui/non). Le profil détaillé de la prise d'acide folique avant et pendant la grossesse (posologie, dose, marque de multivitamines utilisées, nombre de mois d'utilisation) a permis d'établir le statut de concordance. Une supplémentation périconceptionnelle en acide folique était concordante si :
 - **Option A** : supplémentation entre 0,4 et 1,0 mg d'acide folique au moins deux (2) à trois (3) mois avant la conception et pendant le premier trimestre;
 - **Option B** : supplémentation de 5,0 mg d'acide folique au moins trois (3) mois avant la conception et pendant le premier trimestre;
 - **Option C** : supplémentation de 5,0 mg d'acide folique au moins trois (3) mois avant la conception et pendant le premier trimestre;
 - **Prévention des récurrences** : supplémentation de 5,0 mg d'acide folique au moins trois (3) mois avant la conception et pendant le premier trimestre.

Ces catégories sont mutuellement exclusives. Si une femme se retrouvait dans prévention des récurrences et dans une autre catégorie, elle était classée comme

‘‘Prévention des récurrences’’ étant donné qu’un professionnel aurait pu lui parler d’acide folique avant d’être enceinte à cause de ces antécédents de grossesses. Si une femme se retrouvait dans l’option B et C, elle était classée dans la première (option B) puisque ces femmes ont probablement un suivi médical plus étroit du à la présence de comorbidités, et un professionnel de la santé aurait pu la conseiller par rapport à l’acide folique lors d’une de ces visites.

3.1.6 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l’aide du logiciel SAS 9.2 © (SAS Institute, NC, USA). Tous les tests étaient bilatéraux et une *p-value* < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Objectif 1 : Évaluer la concordance aux directives cliniques canadiennes

Des statistiques descriptives ont d’abord été calculées pour décrire les caractéristiques démographiques et socioéconomiques de la population à l’étude et pour déterminer la proportion de femmes dont l’utilisation d’acide folique est concordante aux directives cliniques. Les statistiques utilisées sont des moyennes et des écarts-types pour les variables continues et des proportions pour les variables catégorielles.

La comparaison entre les femmes concordantes et non-concordantes aux directives cliniques selon les différentes caractéristiques démographiques, socioéconomiques et l’historique de la grossesse a été faite par les tests de Chi-deux, de T de Student et des tests Exact de Fisher selon le type de variables (catégorielles ou continues) et lorsqu’applicable (effectif suffisant).

Objectif 2 : Identifier les déterminants d’une supplémentation périconceptionnelle concordante

Des modèles de régression logistique univariées et multivariées ont été construits pour identifier les déterminants d’une supplémentation périconceptionnelle en acide

folique concordante avec les directives cliniques canadiennes. La stratégie de prévention, notre variable d'intérêt, est incluse dans le modèle multivarié de même que les variables démographiques et socioéconomiques, telles que l'âge, l'ethnicité, le niveau de scolarité et le niveau d'éducation. Ces variables sont habituellement reliées à la prise d'acide folique dans la littérature. L'état civil a été exclu du modèle final malgré sa forte association avec la variable dépendante (concordance aux directives cliniques). En effet, cette variable rendait le modèle trop instable d'un point de vu mathématique. Les autres variables ont été incluses dans le modèle multivarié sur la base de la littérature publiée où selon leur association avec la variable dépendante lors des analyses univariées. Ces variables sont la planification de la grossesse, la parité et le recours aux traitements de fertilité.

Pour tous les modèles de régression, des rapports de cotes (Odds Ratio, OR) et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés.

3.1.7 Considérations éthiques et formulaire de consentement

Le protocole de ce projet de recherche a été soumis au Comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine et a été initialement approuvé le 9 décembre 2009 (#2922). Lors du recrutement des patientes, la signature du formulaire de consentement écrit (Annexe I) était obligatoire afin que ces dernières soient incluses dans l'étude. Pour ce qui est de la confidentialité des données, les informations sur toutes les patientes sont demeurées confidentielles et aucune identification personnelle (le nom de la patiente était seulement inscrit sur le formulaire de consentement) n'a été informatisée. Finalement, les données ont été gardées sous clé et analysées dans les bureaux du Dr. Anick Bérard au Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine.

3.2 Étude 2 : Tendances annuelles dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et la prévalence des malformations congénitales

3.2.1 Devis de recherche

Afin d'évaluer l'association entre la prise d'acide folique à haute dose et la prévalence des malformations congénitales à la naissance, une étude écologique a été réalisée à l'aide du Registre Québécois des Grossesses, formé par le jumelage de trois banques de données administratives. Ces trois banques sont : la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), la maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (Med-Echo) et le fichier des événements démographiques du Québec (registre des naissances et des décès), géré par l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ).

Comme mentionné plus haut, seules les doses de 5,0 mg d'acide folique, dispensées suite à une ordonnance par un professionnel de la santé, sont remboursées par la RAMQ et enregistrées dans leurs fichiers pharmaceutiques. La prise d'acide folique en comprimé ou dans des multivitamines en vente libre, et donc de dose inférieure à 1,0 mg, ne sera jamais enregistrée dans une banque de données administratives de délivrance de médicaments telle que la RAMQ. De plus, certaines multivitamines contenant 1,1 ou 5,0 mg d'acide folique sont disponibles avec une ordonnance au Québec, mais elles ne sont pas remboursées par le régime d'assurance médicaments public (Pregvit[®] et Pregvit5[®]), il n'y a donc pas de données sur leur délivrance dans les fichiers pharmaceutiques de la RAMQ. Étant donné ces contraintes, certaines femmes incluses dans le Registre Québécois des Grossesses ont consommé de l'acide folique à un moment ou l'autre de leur grossesse, mais l'information n'est pas disponible. Il nous est alors impossible de déterminer le statut d'exposition, individuellement, pour toutes les femmes du registre et ainsi établir un lien de cause à effet, entre la prise d'acide folique et la diminution de la

prévalence des malformations congénitales. Pour cette étude, nous avons évalué la prévalence d'utilisation d'acide folique par la population de femmes du Registre Québécois des grossesses et la prévalence des malformations congénitales majeures à l'intérieur de cette même population. En ce sens, une étude écologique constituait un devis de recherche adapté, car notre unité d'analyse était la population de femmes enceintes et non pas l'individu (la femme enceinte). Ce devis nous a donc permis de générer de nouvelles hypothèses quant à la relation entre l'acide folique et la prévention des malformations congénitales majeures.

3.2.2 Population source

La population source pour ce projet de recherche se trouve à être le Registre Québécois des Grossesses, qui inclut l'ensemble des grossesses entre 1998 et 2009, des femmes enceintes couvertes par le programme d'assurance médicament de la RAMQ.

Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)

Le gouvernement provincial a créé la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) en 1969, dans le but d'assurer la couverture des soins médicaux aux assistés sociaux et aux aînés. Relevant du Ministre de la santé et des services sociaux (MSSS), la Régie a pour mission l'administration des régimes publics d'assurances maladies et médicaments. Depuis le 1^{er} novembre 1970, tous les résidents du Québec sont couverts par le régime public d'assurance maladie et ont, par ce fait, un accès gratuit aux soins de santé (visites médicales, procédures médicales et hospitalisations). En 2010, 7,6 millions du Québécois étaient couverts par ce régime d'assurance maladie sur une population totale de 7 905 679 (172, 173).

Le régime d'assurance médicaments, quant à lui, a été créé en 1997 dans le but de couvrir les résidents du Québec qui ne sont pas admissibles à un régime d'assurance médicaments privé. C'est un régime gouvernemental qui offre une protection de base

pour les médicaments obtenus par ordonnance au Québec et fournis par un pharmacien. Les médicaments qui sont remboursés par le régime sont ceux se retrouvant sur la *Liste des médicaments*. Depuis sa création, ce régime couvre toutes les personnes âgées de 65 ans ou plus, les prestataires d'une aide financière de dernier recours, les personnes qui ne sont pas admissibles à un régime privé (adhérents) et les enfants des personnes assurées par le régime public. En 2010, 3,3 millions de québécois étaient assurés par le régime d'assurance-médicaments, soit près de 43% de l'ensemble de la population (172). On estime également que 34% des femmes québécoises âgées entre 15 et 44 ans sont couvertes par ce régime (174).

Le fichier démographique de la RAMQ inclut les informations sur l'âge, le sexe, le code postal, la date de décès et les dates de couvertures du régime d'assurance médicament. Le fichier des services médicaux de la RAMQ contient une information détaillée sur tous les services médicaux, incluant les procédures thérapeutiques et diagnostiques effectuées par un professionnel de la santé, les diagnostics codés selon la Classification internationale des maladies, 9^e version (CIM-9) (175) ainsi que la date et le type d'institution où les procédures médicales ont été effectuées. Les caractéristiques du professionnel de la santé sont également présentes.

Le fichier des services pharmaceutiques renferme l'information sur les ordonnances remplies à la pharmacie et contient les données suivantes : 1) le nom du médicament, 2) la dose, 3) la durée de dispensation, 4) le numéro du prescripteur ainsi que le numéro identifiant la pharmacie dispensatrice. L'information retrouvé dans ces fichiers (services médicaux et pharmaceutiques) a été validée et s'avère fiable (176). Il a également été montré que les femmes enceintes couvertes par le régime public d'assurance médicament ont un statut socioéconomique plus faible que les femmes ayant une assurance privée, mais elles sont toutefois comparables en ce qui a trait aux profils de comorbidités, à l'utilisation des médicaments sous ordonnance et à l'utilisation des services de soins de santé comme les visites chez le médecin et les hospitalisations (177).

Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (Med-Écho)

La Régie de l'assurance maladie est également dépositaire de la banque de données Med-Écho. Créée en 1981, Med-Écho contient des informations sur la clientèle des établissements dispensant des soins hospitaliers de courte durée au Québec, soit les centres hospitaliers généraux et spécialisés et les centres hospitaliers de soins psychiatriques. Les renseignements sont complets pour les soins de courtes durées et les chirurgies d'un jour. On y retrouve entre autre, les diagnostics (principal et secondaires) ainsi que les interventions performées durant les hospitalisations. Avant le 1^{er} avril 2006, les codes d'interventions et diagnostics étaient basés sur la *Classification canadienne des actes diagnostics, thérapeutiques et chirurgicaux* (CCADTC) et la *Classification internationale des maladies, 9^e édition* (CIM-9), respectivement. Depuis avril 2006, les codes sont basés sur la *Classification Canadienne des interventions* (CCI) et la *Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e version, Canada* (CIM-10-CA) (178).

Pour toutes les hospitalisations, il est possible d'accéder au type d'hôpital auquel le patient a été admis, aux diagnostics de congé, aux dates d'entrée et de sortie de l'hôpital, à la durée du séjour, aux services reçus durant l'hospitalisation (excluant les prestations reçues aux urgences et lors des visites externes), et à la cause du décès s'il y a lieu. Med-Écho enregistre aussi l'âge et le sexe du patient. Les données sur les diagnostics médicaux faits par des médecins et colligées par des archivistes ont été validés (179).

Le fichier Med-Écho comprend également tous les accouchements survenus dans un centre hospitalier du Québec, un centre de santé ou un dispensaire offrant des soins hospitaliers de courte durée. Il enregistre toutes les procédures et/ou complications obstétricales. Med-Écho fournit également l'âge gestationnel (définis à partir de la première journée des dernières menstruations et validé par échographie) de même que le

poids à la naissance. Il s'agit de la première banque de données administrative qui donne avec exactitude l'âge gestationnel, un avantage pour les études sur l'utilisation de médicaments pendant la grossesse où la définition de la période d'exposition est essentielle.

Fichiers des évènements démographiques du Québec

Les données de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) servent également à la construction du Registre Québécois des Grossesses. On y retrouve les informations démographiques de la mère (date de naissance, âge, statut civil, statut marital, langue maternelle, lieu de naissance, lieu de résidence, niveau d'éducation) et de son bébé (date de naissance, sexe, poids à la naissance) ainsi que l'âge gestationnel des naissances vivantes et des mortinaissances. L'ISQ enregistre aussi des informations démographiques reliées au père (date de naissance, lieu de naissance, langue maternelle). Encore une fois, les données retrouvées dans les fichiers de l'ISQ ont été comparées à des dossiers médicaux et sont complètes et valides (180).

Le Registre Québécois des Grossesses

Le Registre Québécois des Grossesses a été formé par le jumelage des trois banques de données administratives du Québec : la RAMQ, Med-Écho et le fichier des évènements démographiques de l'ISQ (Figure 2). Le *Numéro d'Assurance Maladie* (NAM) est l'identificateur unique de tous les résidents du Québec et il a permis le jumelage des données de la RAMQ aux données médico-hospitalières de Med-Écho alors que la date de naissance de la mère et de l'enfant ainsi que leurs prénoms et noms de familles respectifs ont permis de jumeler les données de la RAMQ à l'ISQ. Pour des fins de confidentialité et d'anonymat, la RAMQ a conservé les NAM de toutes les femmes et de leurs enfants et a seulement remis un identifiant brouillé et unique pour chaque individu à l'équipe de recherche.

Afin d'être incluses dans le Registre Québécois des Grossesses, les femmes devaient d'abord recevoir au moins un code de procédure ou diagnostic relié à la grossesse entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2008 (visite prénatale, échographie, amniocentèse, une procédure reliée à un avortement spontané ou planifié, une naissance, etc.). Elles devaient également être âgées de 15 à 45 ans au moment de la première procédure ou du premier diagnostic relié à la grossesse ou au moment du diagnostic de la grossesse et finalement, elles devaient être assurées par le régime public d'assurance médicament de la RAMQ pour au moins douze (12) mois avant le premier jour de grossesse (défini comme étant la première journée des dernières menstruations) et pendant toute la grossesse. L'information est collectée de façon prospective et recueillie jusqu'au 31 décembre 2010, la date d'accouchement, la date d'un avortement spontané ou planifié ou la mort. Les données sur les diagnostics de malformations congénitales dans les fichiers de la RAMQ et Med-Écho ont été validées (181).

Les grossesses gémellaires sont incluses dans le Registre Québécois des Grossesses. Toutefois, seulement un des deux enfants nés de ces grossesses a été considéré dans les analyses statistiques. Si les deux enfants avaient eu un diagnostic de malformation congénitale, celui qui avait le plus grand nombre de diagnostics différents a été sélectionné pour fin d'analyses. Lorsque seulement un des deux enfants avait un diagnostic de malformations congénitales, celui avec un diagnostic a été conservé pour les analyses.

Si une femme avait eu plus d'une grossesse au cours de la période à l'étude, toutes les grossesses étaient incluses. Notre étude visait à évaluer la prévalence des malformations congénitales majeures dans le temps. Si nous n'avions conservé que la première grossesse de chaque femme, la prévalence aurait été sous-estimée.

L'accès aux données et la création du Registre Québécois des Grossesses ont été autorisées par la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI) (# de dossier : 09 15 98 (06 17 83, 06 17 11, 05 18 82, 05 03 12, 04 02 16)) et son utilisation a été

approuvée par le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (# de dossier : 2976 et 1740).

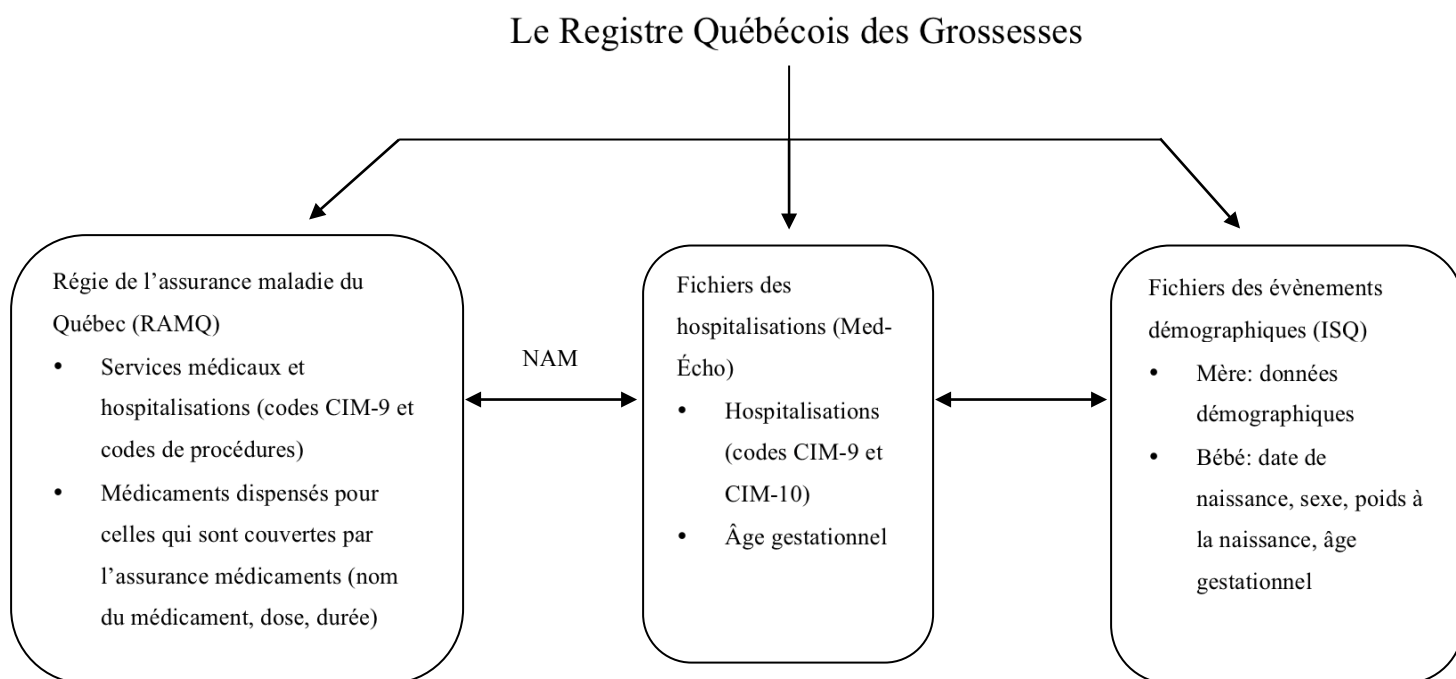


Figure 2. Jumelage des bases données administratives formant le Registre Québécois des grossesses.

CIM-9 et 10 : Classification internationale des maladies, 9^e et 10^e version.

3.2.3 Méthode de sélection des sujets

Afin de réaliser cette étude écologique, les données du Registre Québécois des Grossesses ont été utilisées. Les grossesses admissibles à l'étude sont :

- Celles dont la mère a reçu un code de procédure relié à la grossesse ou un diagnostic de grossesse entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2008 (visite prénatale, échographie, amniocentèse, une procédure reliée à un avortement spontané ou planifié, une naissance, etc) ;

- Celles dont la mère est âgée entre 15 à 45 ans au moment de la première procédure reliée à la grossesse ou au moment du diagnostic de la grossesse ;
- Celles dont la mère est assurée par le régime public d'assurance médicament de la RAMQ pour au moins douze mois avant le premier jour de grossesse (défini comme étant la première journée des dernières menstruations) et pendant toute la grossesse ;

Critères d'inclusion

Pour cette étude, seules les naissances vivantes ont été incluses dans les analyses statistiques. Étant donné que cette étude évalue la prévalence des malformations congénitales, un critère d'inclusion a été ajouté, dans le but d'allouer une période de temps adéquate, soit 12 mois après la naissance, pour le diagnostic des malformations congénitales ou l'enregistrement de ces dernières. La fin de la grossesse devait donc avoir eu lieu au plus tard le 31 décembre 2008, assignant ainsi une période de 12 mois post-accouchement pour chaque accouchement.

3.2.4 Définition des variables

Exposition périconceptionnelle à l'acide folique

Nous avons identifié dans le fichier des services pharmaceutiques du Registre Québécois des Grossesses toutes les dispensations d'acide folique servies entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2008.

La supplémentation en acide folique doit commencer avant la conception afin de réduire le risque d'anomalie du tube neural. (3, 138). L'étude clinique randomisée de Czeizel et Dudas montre une réduction du risque des anomalies du tube neural lorsque les femmes prennent de l'acide folique pour au moins 1 mois avant le début de la grossesse. Également, l'embryon est hautement sensible aux expositions tératogènes entre la 2^e et 10^e semaine de gestation (182, 183). Ainsi, nous avons sélectionné toutes les ordonnances d'acide folique (5 mg) ayant été délivrées 30 jours avant le début de la conception et

pendant les 70 jours après le premier jour de gestation (10 premières semaines). Une grossesse exposée devait répondre aux deux critères suivants :

- 1) Avoir des délivrances couvrant 50% de cette période de 100 jours;
- 2) Avoir une délivrance qui chevauche la date de conception.

Malformations congénitales majeures

Les diagnostics de malformations congénitales ont été identifiés à l'aide du fichier des services médicaux de la RAMQ et de Med-Écho. Dans le premier fichier, les diagnostics de malformations sont codés selon la CIM-9 alors que dans les fichiers de Med-Écho, on retrouve les codes CIM-9 (avant 2006) et CIM-10 (depuis 2006). Un cas de malformations congénitales était défini par la présence d'au moins deux diagnostics pour la même malformation, le même organe ou le même système affecté dans la première année de vie (365 premiers jours). Le médecin devait donc rencontrer le patient au minimum deux fois et ainsi confirmer le diagnostic. Les malformations qui étaient soupçonnées à la naissance mais non-confirmées plus tard dans la vie n'étaient donc pas incluses dans les calculs de prévalence.

Les diagnostics de malformations congénitales majeures ont été regroupés selon le système affecté :

- **Malformations congénitales du système nerveux** (CIM-9 : 740.0-740.2, 741.0-741.1 et 742.0-742.9, CIM-10 : Q00.0-Q00.2, Q01.0-Q01.9, Q02, Q03.0-Q03.9, Q04.0-Q04.9, Q05.0-Q05.9, Q06.0-Q06.9);
- **Malformations congénitales des yeux, des oreilles, du visage et du cou** (CIM-9 : 743.0-743.5, 743.8-743.9, 744.3 et 744.5, CIM-10 : Q11.0-Q11.3, Q12.0-Q12.9, Q13.0-Q13.9, Q14.0-Q14.9, Q15.0-Q15.9, Q16.0-Q16.1, Q16.3, Q16.9, Q17.9 et Q18.3);
- **Malformations congénitales cardiaques** (CIM-9 : 745.0-745.9 et 746.0-746.9, CIM-10 : Q20.0-Q20.9, Q21.0-Q21.9, Q22.0-Q22.9, Q23.0-Q23.9 et Q24.0-Q24.9);

- **Malformations congénitales du système circulatoire** (CIM-9 : 747.1-747.4 et 747.6-747.9, CIM-10 : Q25.1-Q25.9, Q26.0-Q26.9, Q27.1-Q27.9 et Q28.0-Q28.9);
- **Malformations congénitales du système respiratoire** (CIM-9 : 748.0-748.9, CIM-10 : Q30.0-Q30.9, Q31.0-Q31.9, Q32.0-Q32.4, Q33.0-Q33.9 et Q34.0-Q34.9);
- **Fentes palatines et fentes labiales** (CIM-9 : 749.0-749.2, CIM-10 : Q35.0-Q35.9, Q36.0-Q36.9 et Q37.0-Q37.9);
- **Malformations congénitales du système digestif** (CIM-9 : 750.0-750.9 et 751.0-751.9, CIM-10 : Q38.0-Q38.9, Q39.0-Q39.9, Q40.0-Q40.9, Q41.0-Q41.9, Q42.0-Q42.9, Q43.0-Q43.9, Q44.0-Q44.09 et Q45.0-Q45.9);
- **Malformations congénitales du système urino-génital** (CIM-9 : 752.0-752.3, 752.6-752.9 et 753.0-753.9, CIM-10 : Q50.0-Q50.6, Q51.0-Q51.4, Q51.7-Q51.9, Q52.8-Q52.9, Q54.0-Q54.9, Q55.0-Q55.9, Q56.0-Q56.4, Q60.0-Q60.6, Q61.0-Q61.9, Q62.0-Q62.8, Q63.0-Q63.9 et Q64.0-Q64.9);
- **Malformations congénitales et déformations du système musculosquelettique** (CIM-9 : 754.0-754.5, 754.7-754.8, 755.2-755.9 et 756.0-756.9, CIM-10 : Q65.0-Q65.9, Q66.0-Q66.3, Q66.7-Q66.9, Q67.0-Q67.8, Q68.0-Q68.8, Q71.0-Q71.9, Q72.0-Q72.9, Q73.0-Q73.8, Q74.0-Q74.9, Q75.0-Q75.9, Q76.0-Q76.9, Q77.0-Q77.9, Q78.0-Q78.9 et Q79.0-Q79.9);
- **Autres malformations congénitales** (CIM-9 : 757.0-757.1 et 759.0-759.9, CIM-10 : Q80.0-Q80.9, Q82.0, Q85.0-Q85.9, Q86.0-Q86.8, Q87.0-Q87.8 et Q89.0-Q89.9)
- **Anomalies chromosomiques** (CIM-9 : 758.0-758.9 et 758.5-758.9, CIM-10 : Q90.0-Q90.9, Q91.0-Q91.7, Q92.0-Q92.9, Q93.0-Q93.9, Q95.3, Q95.8, Q96.0-Q96.9, Q97.0-Q97.9, Q98.0-Q98.9, Q99.0-Q99.9)

Les diagnostics de malformations congénitales mineures ont été exclues de l'analyse (CIM-9 : 743.6, 744.1, 744.2, 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2- 757.9 et 758.4, CIM-10 : Q10.0-Q10.7, Q16.2, Q17.0-Q17.8, Q18.0-

Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.4-Q66.6, Q69.0-Q69.9, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q85.0-Q95.2, Q95.4-Q95.5 et Q85.9).

Statut diabétique de la mère

Les femmes diabétiques ont été identifiées à partir d'un code diagnostic de diabète pré-gestationnel (CIM-9 :250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0 et 648.8 et CIM-10 : E10.1-E14.0 et 024.0-024.9) ou la délivrance d'un médicament antidiabétique dans les 12 mois précédant la grossesse, selon le code identifiant la classe du médicament dans la classification de l'*American Hospital Formulary Service* (AHFS : 68 :20 :00, 68 :20 :08, 68 :20 :20, 68 :20 :92). Nous avons choisis

Statut épileptique de la mère

Les femmes épileptiques ont été identifiées à partir d'un code diagnostic d'épilepsie (CIM-9 : 345.0-345.9 et CIM-10 : G40.0-G41.0) ou d'une délivrance d'un des médicaments dont l'indication est le traitement de l'épilepsie parmi les molécules suivantes : carbamazépine, clobazam, clonazépan, éthosuximide, gabapentine, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, topiramate, acide valproïque, divalproex sodique, valproate sodique ou vigabatrin dans les 12 mois précédant la grossesse.

3.2.5 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.2 © (SAS Institute, NC, USA). L'unité d'analyse pour cette étude écologique est l'accouchement.

La prévalence des grossesses exposées à l'acide folique 5 mg a été calculée en divisant le nombre de grossesses (accouchements) dont les dispensations couvraient au moins 50% de la période d'intérêt de 100 jours (voir 3.2.5.1) et dont une dispensation chevauchait la date de conception, par le nombre d'accouchements répondant aux critères d'inclusion. La prévalence a été calculée pour chaque année de calendrier. Les tendances annuelles dans le pourcentage de grossesses exposées à l'acide folique 5 mg ont été analysées avec le test Cochran-Armitage. Tous les tests étaient unilatéraux et une *p-value* < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

La prévalence des malformations congénitales majeures à la naissance a été calculée en divisant le nombre de cas avec au moins une malformation congénitale majeure par le nombre d'accouchement pour lequel un bébé a été identifié. La prévalence a également été calculée pour différents sous-groupes de malformations, présentés à la section précédente. Les prévalences sont indiquées en nombre de cas par 100 naissances, pour chaque année calendrier. Les tendances annuelles dans la prévalence des malformations congénitales ont également été analysées avec le test Cochran-Armitage. Tous les tests étaient unilatéraux et une *p-value* < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Afin d'évaluer la présence d'un potentiel biais de détection, les analyses portant sur les prévalences de malformations congénitales majeures et sur la prise d'acide folique en période périconceptionnelle ont été stratifiées selon le statut de diabète chez la mère et le statut d'épilepsie. Nous croyons que l'amélioration de l'équipement médical et des techniques de détection des malformations congénitales seraient responsables, en partie, de l'augmentation de la prévalence des malformations chez les femmes sans facteurs de risques. Les femmes à risque d'avoir une grossesse affectée par une malformation congénitale, comme les épileptiques et les diabétiques, bénéficient déjà d'un suivi étroit et nous ne croyons pas que l'amélioration de l'équipement médical ait influencé la détection des malformations congénitales et donc la prévalence. La stratification permettra de

mieux évaluer les changements dans la prévalence des malformations congénitales et de vérifier s'il y a bel et bien un biais de détection dans notre étude.

3.2.6 Considérations éthiques

L'accès à l'information concernant les femmes à l'étude a été obtenu suite à une autorisation du CAI (Annexe IV). L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (Annexe V et VI).

4. RÉSULTATS

4.1 Premier article : Concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les directives cliniques canadiennes

Audrey-Ann RICHARD-TREMBLAY^{1,2}

Odile SHEEHY²

François AUDIBERT^{2,3}

Ema FERREIRA^{1,2}

Anick BÉRARD^{1,2}

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Centre de recherche CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

³Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Titre: Concordance between periconceptional folic acid supplementation and Canadian clinical guidelines.

Article publié dans le *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*

Inclut et reproduit avec la permission des coauteurs et du *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*

ABSTRACT

Background

In 2007, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) introduced new guidelines on periconceptional folic acid supplementation.

Objectives

To evaluate the concordance between the SOGC guidelines and actual vitamin/folic acid supplementation, and to identify maternal determinants of concordant folic acid use.

Methods

From May to July 2010, pregnant women attending the outpatient clinic at CHU Ste-Justine in Montreal were surveyed to assess use of folic acid. Data on socio-demographic factors, lifestyles, family and personal medical history, and periconceptional folic acid supplementation were collected using a self-administrated questionnaire. Concordance between maternal reported intake of folic acid and SOGC guidelines was estimated accounting for pregnancy history, comorbidities, and lifestyles.

Results

A total of 361 eligible women gave informed consent; of these, 97 (27%) had periconceptional folic acid supplementation intake that was concordant with guidelines. Women with no personal history of neural tube defects (NTDs) were the most concordant with guidelines (36%), followed by women with a previous child with NTD (26%), and women with health risk factors for NTDs (18%). Women who smoked and drank alcohol had the lowest concordance with guidelines (4%). Women with planned pregnancies and higher income were more likely to be concordant with guidelines; whereas, smokers, alcohol and recreational drug user and women with health risk for NTDs were less likely to be concordant.

Conclusions

Concordance with clinical guidelines was low, even for women with a history of NTDs. Our findings highlight the need for public health programs to inform women to consume folic acid every day before and during pregnancy.

Key Words: *Folic acid; neural tube defects; practice guidelines; guideline adherence; pregnancy; vitamins*

INTRODUCTION

Neural tube defects (NTDs), including spina bifida and anencephaly, are congenital malformations of the central nervous system resulting from the lack of closure of the neural tube. In the United-States of America (USA) and Canada, they are respectively the second and third cause of infant mortality, among birth defects.^{1,2} The development of the neural tube is usually completed by the 28th day after conception, at a time when many women may not be aware that they are pregnant.³ Infants with anencephaly are stillborn or die shortly after birth⁴, whereas many infants born with spina bifida are now surviving due to extensive medical and surgical care.³ The etiology of NTDs remains unknown, but epidemiologic studies suggest that these malformations result from a combination of environmental factors and genetic predispositions.

Folic acid, a water-soluble B vitamin also known as folate or pteorylglutamic acid⁵, is an essential nutrient and a component of DNA and RNA synthesis⁵; it helps produce and maintain new cells during times of rapid growth and cell division, such as pregnancy.⁶ Folate deficiency during embryogenesis is the predominant environmental factor that has been associated with NTDs. Randomised clinical trials⁷⁻¹⁰ have shown that women who take folic acid supplements daily during the periconceptual period have a 72% reduced risk of having an affected foetus (relative risk [RR]= 0.28 [95% confidence interval (CI) 0.13-0.58]).¹¹ In order to reduce the incidence of NTDs, in 1993 the Canadian health authorities have recommended that women of childbearing age should be advised about the benefits of folic acid and should take a multivitamin containing 0.4 mg to 1.0 mg of folic acid daily^{12, 13} before conception and during the first trimester of pregnancy. Moreover, fortification of a large variety of flour, pasta and cereal products with folic acid became mandatory in 1998.¹⁴ Food fortification was followed by a 46% reduction in the birth prevalence of NTDs.¹⁵

Previous studies show that although the percentage of women reporting having heard or read about folic acid increased from 52% in 1995 to 84% in 2005, only a small proportion is aware that folic acid prevents birth defects (19%) and should be taken

before pregnancy (7%).¹⁶ Knowledge and awareness of folic acid benefits vary greatly among women; for example, it has been shown that non-Caucasian women, between the ages of 18 and 24 years, less educated and with a lower overall socio-economic status were less likely to know about folic acid.^{16, 17}

In 2007, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) with the Motherisk program proposed new practice clinical guideline¹⁸ on the use of pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation for the prevention of NTDs, with specific recommendations to prevent recurrences and occurrences among women with intermediate to high health risk factors or risky lifestyles. Application of guidelines recommendations has not been evaluated at present. Therefore, the objectives of this study were to evaluate the concordance between the new guideline and folic acid use in real life according to maternal risk factors identified by the SOGC-Motherisk recommendations, and to identify predictors associated with a recommended folic acid supplementation in pregnant women.

METHODS

Study population

A cross-sectional study of pregnant women attending the Obstetric or the High-Risk Pregnancy clinic of the Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine (CHU Ste-Justine), affiliated with the University of Montreal, Quebec, Canada, was conducted from May 2010 to July 2010. Ethics approval for this study was obtained from the CHU Ste-Justine's ethics committee (#2922). Women were asked to participate during one of their follow-up visits and were eligible if they were: (1) at least 18 years of age, (2) in their second or third trimester of pregnancy, (3) able to read and understand French or English, and (4) willing to give written informed consent.

Data Collection

Women who accepted to participate were asked to fill out a self-administered questionnaire comprised of up to 28 questions. Specifically, they were asked whether they had used any folic acid, multivitamin supplements or both, before and/or during pregnancy. Folic acid/multivitamin users were also asked to report in detail the dosage of their periconceptional folic acid supplementation and duration of use (months) prior and during pregnancy. Data on demographic and socioeconomic variables (age, weight, height, education level, annual familial income, marital status, ethnic group and country of birth), lifestyles (caffeine and alcohol intake, and tobacco, and recreational drug use), comorbidities (type 1 and 2 diabetes, epilepsy, and others), prescribed and over-the-counter medication use, personal and familial history of congenital malformations and pregnancy history (gestational age, pregnancy planning, parity and use of fertility treatment) were also collected.

Concordance between SOGC-Motherisk clinical guideline and maternal folic acid supplementation

We first classified women in 4 groups according to the SOGC-Motherisk risk factor definitions and then assessed concordance status dichotomously (yes/no). Women included in the 1st group (*option A*) had no personal health risks. They had a concordant status if they had a daily supplementation of 0.4-1.0 mg folic acid at least two to three months before conception and during the first trimester of pregnancy. The 2nd group (*option B*) was composed of women with intermediate to high health risks, including epilepsy, obesity (body mass index (BMI) > 35kg/m²), pre-existing diabetes, belonging to a high risk ethnic group (Sikh, Celts and women from northern China) and with a family history of NTDs. The 3rd group (*option C*) included women who had risky lifestyles and possible teratogenic substance use (alcohol (> 9 glasses per week)¹⁹, tobacco and recreational drug use). Finally, the 4th group (*recurrence group*) was composed of women with a previous child or foetus with a NTD or another congenital anomaly, excluding chromosomal anomalies. Women in options B, C and in the recurrence group were considered concordant if they had a supplementation of 5 mg of folic acid for at least three months before conception and during the first 12 weeks post-conception. Although the guideline stated that supplementation should be achieved with multivitamins with folic acid, we considered supplementation in the form of supplements of folic acid alone and from multivitamins containing folic acid. In Quebec, one brand of multivitamin containing 5 mg of folic acid is available when prescribed, but it is not reimbursed by the public drug plan. However, prescribed supplements of 5 mg of folic acid alone are covered, and they can be used in combination with an over the counter multivitamin tablets.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to estimate maternal characteristics and folic acid supplementation in the study population, and to compare women according to their folic acid concordance status. Student T-tests, and Chi-square tests were used to assess differences between the concordant and discordant groups, when appropriate. Predictors of concordant folic acid supplementation prior and during pregnancy were calculated

using univariate and multivariate logistic regression models. All sociodemographic variables and variables selected on the basis of the published literature on folic acid supplementation were included in the multivariate model, except “marital status” and “country of birth”. Results were expressed in odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). All tests were bilateral and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS 9.2 (SAS Institute, NC, USA).

RESULTS

A total of 361 women completed the questionnaire and were considered for analyses. Maternal characteristics of the study population, and according to clinical guideline concordance status are presented in Table 1. Mean maternal age was 30.9 (standard deviation [SD]= 5.3 years). More than half of participants had a high annual family income (>60,000 CAD\$), 76% had a post-secondary education, 91% were in a stable relationship (living with spouse or common-law partner), and more than 80% were Caucasians; 29% were primiparous and 73% reported having planned their pregnancy.

Among our study population, 97 women (27%) used folic acid before and during the first trimester of pregnancy in concordance with the SOGC-Motherisk practice clinical guideline. A total of 223 women (62%) had no personal health risk and were thus included in the *option A* group, 45 women (13%) were in the intermediate to high risk group (*option B*), 70 women (19%) were considered to have risky lifestyles (*option C*), and 23 women (6%) had a previous child or foetus with a NTD or another congenital anomaly (*recurrence group*). Concordance with the SOGC-Motherisk clinical guideline for periconceptional folic acid supplementation were 36%, 18%, 4%, and 26%, for those in Option A, B, C, and recurrence groups respectively. A total of 155 women did not have a folic acid supplementation before pregnancy and 109 women had a non-concordant folic acid use. These women either had a higher or a lower folic acid dosage intake than what is recommended by the clinical guideline (72 women) or a supplementation for less than the recommended two to three months pre-pregnancy (58 women) (categories were not mutually exclusives) (Table 2). Overall, 206 women (57%) had folic acid supplementation at some point before pregnancy (concordant or not), and 293 women (81%) had folic supplementation (concordant or not) during first trimester of pregnancy.

Predictors of concordance between SOGC-Motherisk guideline on periconceptional folic acid supplementation and actual folic acid use

Predictors of folic acid supplementation concordant with the SOGC-Motherisk clinical guideline are presented in Table 3. Predictors increasing the likelihood of folic acid concordance between clinical guideline and actual use before and during the first trimester of pregnancy were having an annual family income above 60,000 CAD\$ (OR=2.01 [95%CI: 1.06-4.07]), and a planned pregnancy (OR=4.47 [95%CI: 1.86-10.74]). Characteristics decreasing the probability of having folic acid concordance between clinical guideline and actual use before and during the first trimester of pregnancy were having risky lifestyles or using potentially teratogenic substances (OR=0.10 [95%CI: 0.03-0.35]) and having intermediate to high personal health risk factors for NTDs (OR=0.22 [95%CI: 0.07-0.66]). Having a previous child or a foetus affected with a NTD or another congenital anomaly did not increase the likelihood of being concordant (OR=0.83 [95%CI: 0.29-2.42]).

DISCUSSION

In order to prevent NTDs, folic acid should be started before conception^{8, 9} since the neural tube forms within the first 28 days of pregnancy, at a time when many women may not be aware that they are pregnant.²⁰ The primary objective of this study was to evaluate the concordance between the SOGC-Motherisk's clinical guideline and the actual intake of folic acid by pregnant women. We did not study whether this guideline was adequate or valid for NTDs prevention. Consequently, we assessed concordance based on the guideline recommendations only. In the present study of pregnant women attending obstetric clinics in a tertiary care center, only 27% had folic acid/multivitamins supplementation use concordant with the SOGC-Motherisk clinical guideline recommendations.¹⁸ According to this guideline, low dosage (0.4 – 1.0 mg) of folic acid for at least 2 to 3 months pre-pregnancy is recommended for women with no personal health-risk for NTDs (*option A*), whereas high dosage (5 mg) for at least 3 months before conception is recommended for women with intermediate to high health risk for NTDs (*option B*), women with risky lifestyles and possible use of teratogenic substances (*option C*) and women with a previous child or foetus affected with a NTD or another congenital anomaly (*recurrence group*). For each of the studied groups, concordance was respectively seen in 36%, 18%, 4% and 26% of women.

In our study population, 206 women (57%) reported a folic acid supplementation anytime before pregnancy, but less than half of them (97 women) had a concordant use according to guideline definitions. We also found that close to 81% of the women were using folic acid supplements during the first trimester. This shows that many women use folic acid associated with their pregnancy, but the dosage was below or above levels that are recommended, and/or the initiation of the supplementation was too late for appropriate NTDs prevention. In Quebec, 5 mg of folic acid (in a multivitamin or alone) is a prescribed medication, making it difficult for women who did not meet their physician before their pregnancy to have the recommended dosage. The 0.4-1.0 mg dosage of folic acid is however readily available in over the counter prenatal vitamins or multivitamins formulations, and is less expensive. This could explain why, although

many women started supplementation before conception, concordance was still low. Although the SOGC recommends 5 mg of folic acid for women with higher risk for NTDs, literature on the efficacy of this dosage, for a greater reduction of the risk compared to 1 mg, is not available. Moreover, clinical studies showed prevention of recurrences with a dose of 4 mg of folic acid daily.⁸ They may also have been mixed messages within the country since 4 mg of folic acid is only recommended to prevent recurrences of NTDs and for women using anti-epileptics (carbamazepine and valproic acid) by Health Canada.²¹ Health care providers and medical organization may have been less likely to endorse this guideline, partly explaining the low concordance.

Folic acid supplementation guidelines vary across countries. In the United States (US) and in some European countries, high dose of folic acid (4 mg) is only recommended to prevent recurrences, for women taking antiepileptic drugs^{20, 22} or for women with a personal or family history of NTDs.²³ A survey conducted in the US between 2005 and 2008 reported that 51% of the contacted pregnant women had folic acid supplementation use before pregnancy (any dosage).²⁴ In Canada, analyses of the 2005 version of the cyclic Canadian Community Health Survey (CCHS) showed that 58% of women reported a supplementation before they found out they were pregnant.²⁵ Our results on use of folic acid at any dosage and any time before pregnancy are similar to the Canadian results (both around 57%) and slightly higher than the prevalence reported in the US.

Our results regarding the differences in maternal characteristics between concordant and non-concordant periconceptional folic acid supplementation were consistent with other reports on folic acid use.^{17, 26, 27} However, our study showed that only planned pregnancy and higher annual familial income were predictors of concordant folic acid supplementation and women with risky lifestyles and possible teratogenic substances use (*option C*) were less likely to have a concordant SOGC-Motherisk supplementation. More than 70% of the women reported that they had planned their pregnancies, but amongst them, only 33% had concordant folic acid supplementation. As mentioned earlier, 5 mg of folic acid is more expensive than 1 mg, which would explain why familial income is a

determinant of a recommended use. However, income might be a proxy for good health behaviour, and good health behaviour could also explain why women are concordant. Among women who had a previous pregnancy affected with congenital anomalies, only 26% had concordant folic acid supplementation. Even in the highly motivated group of women who had used fertility treatment, only 43% had a concordant folic acid supplementation.

Promoting folic acid supplementation before pregnancy, especially among women that are less educated, have lower income, have risk factors for NTDs (obesity, epilepsy, pre-existing diabetes, women from high risk ethnic group, and women with familial history of NTDs) and have risky lifestyles (tobacco, alcohol and recreational drug use) is essential to increase the number of childbearing age women taking preconceptional folic acid and to further decrease the prevalence of NTDs. Despite the health care providers' concerns on the scientific basis for some recommendations, it appears that this message is not clearly perceived by women of reproductive age. Women who need a prescribed dose of folic acid (5 mg) do not necessarily see their physician before their pregnancy and women who do not plan their pregnancies might not start folic acid before conception. Thus, they are less likely to be concordant. This may suggest that education on folic acid intake may also be provided in other settings such as pharmacies (i.e. stickers could be placed on oral contraceptives packages) as practised in the Netherlands.²⁸ An oral contraceptive containing 0.4 mg of folic acid is also available in the US.²⁹

To our knowledge, this is the first study to evaluate the concordance between folic acid use among Canadian pregnant women and the most recent SOGC-Motherisk clinical practice guideline including dosage recommendations according to maternal risk factors. Strengths of this study include detailed information on vitamin and supplement intake (dosage and duration in months before and during pregnancy). Furthermore, questions were asked while women were pregnant, reducing the potential for recall bias. The findings from this study are subject to some limitations. As the use of folic acid may be considered a socially desirable behaviour, our study may be limited by the maternal self-report of periconceptional folic acid/vitamins supplementation. In fact, women may have

over-reported the dosage, timing, and frequency of supplementation use; nevertheless, self-report of the use of folic acid had been evaluated and was found to be a valid method for assessing folic acid supplementation³⁰ and given our low folic acid intake reported by mothers, the potential misclassification was probably low. Women under the age of 18 were not included in the study. Given that this age group might be even less likely of being aware of the benefits of preconceptional folic acid use^{16, 17}, concordance could be even lower than what we are reporting in the general population of pregnant women. Nevertheless, births from mother under 19 years old accounts for only 4.2% of live births in Canada³¹, decreasing the impact on external validity. Women were recruited in a tertiary mother-child hospital that serves a multicultural local population as well as a wider high-risk population. This may explain why our study population has a higher proportion of comorbidities and this could hence impact generalizability. Finally, a comparison between our study population education level and that reported in the national survey for 2010 indicated that women with a higher education level (post-secondary) may be overrepresented in our study (75% in our cohort as compared with 51% in Quebec and 50% in Canada).³² Since level of education is usually associated with use of folic acid, concordance in the general population could actually be even lower than what we observed. These limitations may have very little impact on internal validity but could partly affect generalizability.

CONCLUSION

Concordance between actual periconceptional folic acid intake and the SOGC-Motherisk clinical guideline among women in this study was low, even for those with a history of major congenital malformations including NTDs. Our findings suggest the need for more public health programs to inform and encourage women to consume the recommended amounts of folic acid through a folate-rich diet and vitamins or supplements containing folic acid. In addition, high dose folic acid should be available to women without cost obstacles, especially for women with lower income.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). Audrey-Ann Richard-Tremblay is a recipient of a MSc scholarship from the CHU Sainte-Justine Foundation and Stars Foundation, and a MSc scholarship from the Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR)-CIHR and the *Fonds de Recherche en Santé du Québec* (FRSQ). Dr. François Audibert is the recipient of a New Investigator Award from the Canadian Institute for Health Research (CIHR). Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the FRSQ and, along with Dr. Ema Ferreira, is on the endowment Research Chair of the Famille Louis-Boivin on ‘Medications, Pregnancy and Lactation’ at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal and the CHU Sainte-Justine.

REFERENCES

1. Reproductive Health Working Group. Alberta Reproductive Health: Pregnancies and Births 2006. Edmonton, AB: Alberta Health and Wellness; 2006.
2. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009;57:1-134.
3. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341:1509-19.
4. Laurence KM. The genetics and prevention of neural tube defects. In: Emery AEH, Rimoin DL, eds. *Principles and practice of medical genetics*. Vol 1. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983:231-45.
5. Donnelly JG. Folic acid. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:183-223.
6. Finglas PM, Wright AJ, Wolfe CA, Hart DJ, Wright DM, Dainty JR. Is there more to folates than neural-tube defects? *Proc Nutr Soc* 2003;62:591-8.
7. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1509-11.
8. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-7.
9. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
10. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child* 1992;67:1442-6.
11. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001056.
12. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. *Clinical*

- Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists. *CMAJ* 1993;149:1239-43.
13. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *CMAJ* 1994;151:159-66.
 14. Canada Gazette Part II. Regulatory impact analysis statement. Vol SOR/98-550. 132(24) ed; 1998:3029-33.
 15. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357:135-42.
 16. Green-Raleigh K, Carter H, Mulinare J, Prue C, Petrini J. Trends in folic Acid awareness and behavior in the United States: the Gallup Organization for the March of Dimes Foundation surveys, 1995-2005. *Matern Child Health J* 2006;10:S177-82.
 17. de Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:121-8.
 18. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003-26.
 19. Éduc'alcool. Alcool et santé: Les effets de la consommation régulière et modérée d'alcool, Version intégrale. Montréal; 2005:12.
 20. Cheschier N, ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion number 252, March 2001). *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:123-33.
 21. Van Allen MI, McCourt C, Lee NS. Preconception health: folic acid for the primary prevention of neural tube defects. A resource document for health professionals Ottawa, Ontario: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002.
 22. Wolff T, Witkop CT, Miller T, Syed SB. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:632-9.

23. EUROCAT Folic acid working group. Special Report : Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe (updated version December 2009). Northern Ireland: University of Ulster; 2009:31.
24. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, et al. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health* 2011;11:46-53.
25. Public Health Agency of Canada. *Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition*. Ottawa: Minister of Health; 2008.
26. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1134-41.
27. Ferreira E, Atkinson S, Gauthier L, Bussi eres JF, Rey E, Dumont M. Characteristics associated with adequate folic acid supplementation in a multicultural urban setting. *Can J Hosp Pharm* 2006;59:22-8.
28. Meijer WM, De Smit DJ, Jurgens AA, de Jong-Van den Berg LT. Pharmacists' role in awareness about folic acid : the process of introducing an intervention in pharmacy practice. *Int J Pharm Pract* 2004;12:29-35.
29. US Food and drug administration. FDA approves combination contraceptive containing a folate. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm227237.htm> (August 18, 2011).
30. Burton A, Wilson S, Gillies AJ. Folic acid: Is self reported use of supplements accurate? *J Epidemiol Community Health* 2001;55:841-2.
31. Statistics Canada. Births 2008. In: Health Statistics Division, ed: Ministry of Industry; 2011:56.
32. Institut de la Statistique du Québec. R epartition de la population de 15 ans et plus selon le niveau de scolarité, le sexe et le groupe d'âge. <http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/education/> (July 6, 2011).

TABLE 1. Maternal characteristics of the study population, and according to the concordance status of folic acid supplementation

VARIABLES	n (%)	Folic acid supplementation status		p-value	
		Concordant (n=97) n (%)	Non-concordant (n=264) n (%)		
Prevention Strategies					
Option A	223 (61.8)	80 (35.9)	143 (64.1)	< 0.0001*	
Option B	45 (12.5)	8 (17.8)	37 (82.2)		
Option C	70 (19.4)	3 (4.3)	67 (95.7)		
Recurrence group	23 (6.4)	6 (26.1)	17 (73.9)		
Maternal Characteristics					
Age [years] (mean ± SD)	(n=361)	(30.9 ± 5.3)	(31.4 ± 4.4)	(30.7 ± 5.6)	0.29 †
< 20 years old		10 (2.8)	1 (10.0)	9 (90.0)	0.09*
20-35 years old		281 (77.8)	83 (29.5)	198 (70.5)	
> 35 years old		70 (19.4)	13 (18.6)	57 (81.4)	
Country of birth	(n=353)				
Canada		259 (73.4)	70 (27.0)	189 (73.0)	0.94*
Others		94 (26.6)	25 (26.6)	69 (73.4)	
Ethnicity	(n=348)				
Caucasian		287 (82.5)	79 (27.5)	208 (72.5)	0.84*
Others		61 (17.5)	16 (26.2)	45 (73.8)	
Education level	(n=358)				
Pre-Secondary		86 (24.0)	13 (15.1)	73 (84.9)	0.0050*
Post-Secondary		272 (75.9)	83 (30.5)	189 (69.5)	
Marital status	(n=358)				
Stable relationship		327 (91.3)	95 (29.1)	232 (71.0)	0.0019*
Non-stable relationship		31 (8.7)	1 (3.2)	30 (96.8)	
Annual familial income [CAD\$]	(n=349)				
19,999 or less		49 (14.0)	4 (8.2)	45 (91.8)	0.0002*
20,000 - 59,999		112 (32.1)	24 (21.4)	88 (78.6)	
60,000 or more		188 (53.9)	66 (35.1)	122 (64.9)	
Pregnancy History					
Pregnancy planning	(n=357)				
Intended		260 (72.8)	85 (32.7)	175 (67.3)	<0.0001*
Unintended		97 (27.2)	9 (9.3)	88 (90.7)	
Parity	(n=360)				
Primipare		103 (28.6)	33 (32.0)	70 (68.0)	0.14*
Multipare		257 (71.4)	63 (24.5)	194 (75.5)	
Fertility treatment	(n=361)				
Yes		21 (5.8)	9 (42.9)	12 (57.1)	0.09*
No		340 (94.2)	88 (25.9)	252 (74.1)	

* Chi-Square test, †Student T-test, SD = Standard deviation, CAD\$= Canadian dollars

TABLE 2. Reasons for a non-concordant periconceptional folic acid supplementation

Supplementation Status	N (%)
Absence of supplementation before Pregnancy	155 (42.9)
Concordant periconceptional Supplementation	97 (26.9)
Non-concordant periconceptional Supplementation	109(30.2)
Right Dosage <2-3 months	37 (33.9)
Wrong Dosage \geq 2-3 months	51 (46.8)
Wrong Dosage <2-3 months	21 (19.3)

TABLE 3. Predictors of a concordant periconceptional folic acid supplementation among the 333 women with complete data

Variables	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
<u>Prevention Strategies</u>		
Option A	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
Option B	0.39 (0.17-0.87)	0.22 (0.07-0.66)
Option C	0.08 (0.02-0.26)	0.10 (0.03-0.35)
Recurrence group	0.63 (0.24-1.66)	0.83 (0.29-2.42)
<u>Maternal Characteristics</u>		
Age [years]	1.02 (0.98-1.07)	0.98 (0.92-1.04)
Ethnicity (Caucasian vs. others)	1.07 (0.57-1.99)	0.73 (0.33-1.60)
Education level (Post vs. Pre-secondary)	2.47 (1.30-4.70)	1.06 (0.43-2.62)
Annual familial income [CAD\$]		
19,999 or less	0.33 (0.11-1.00)	0.72 (0.21-2.47)
20,000 – 59,999	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
60,000 or more	1.98 (1.15-3.41)	2.01 (1.06-4.07)
<u>Pregnancy History</u>		
Pregnancy planning (Intended vs. Unintended)	4.75 (2.28-9.89)	4.47 (1.86-10.74)
Parity (Primipare vs. Multipare)	1.45 (0.88-2.40)	1.21 (0.65-2.25)
Fertility treatment (yes/no)	2.15 (0.88-5.27)	1.11 (0.39-3.14)

4.2 Deuxième article: Tendence annuelle dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et la prévalence des malformations congénitales

Audrey-Ann RICHARD-TREMBLAY^{1,2}

Odile SHEEHY²

Anick BÉRARD^{1,2}

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Centre de recherche CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Titre: Annual trends in use of periconceptional folic acid and birth prevalence of birth defects

Article soumis au journal *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*

Inclut et reproduit avec la permission des coauteurs.

ABSTRACT

Background: Recent evidence suggests that periconceptional folic acid use could not only prevent neural tube defects (NTD) but also other malformations such as cardiac and urogenital defects.

Objectives: To assess trends in dispensations of high dose folic acid (5 mg) and birth prevalence of major congenital malformations (MCM)

Design: Ecological study.

Setting: The Quebec Pregnancy Registry, an administrative database with information on periconceptional prescribed medication and diagnostic codes.

Participants: All pregnant women insured by the Quebec public drug plan between January 1st 1998 and December 31st 2008.

Main Exposure: Use of high dose folic acid 30 days before, and during the first 70 days of pregnancy.

Outcomes measures: Annual birth prevalence of MCM among live births.

Results: We identified 152,392 pregnancies and babies. The annual prevalence of periconceptional folic acid use increased from 0.17% to 0.80% ($p < 0.05$) during the study period; birth prevalence of MCM increased by 15% (3.35% to 3.87%, $p < 0.05$). More specifically, a 23% increase in the prevalence of cardiac malformation, 80% increase in urogenital defect and 23% increase in musculoskeletal defects was observed.

Conclusions: Although there was an increase in the use of periconceptional high dose folic acid over the past 10 years, there was no decrease in the prevalence of MCM. The observed increasing trend in the prevalence of congenital anomalies can partly be explained by the use of more sensitive diagnostic tools and a potential diagnosis bias.

INTRODUCTION

Major congenital malformation (MCM) affects about 2-5% of births in North America.(1, 2) Being one of the three leading cause of deaths in both the neonatal and post-neonatal period (2, 3), they represent an important public health problem. Infant deaths attributable to MCM are generally unpreventable but reducing birth prevalence of MCM, through primary and secondary prevention, could reduce infant mortality and morbidity attributed to birth defects.

Periconceptional folic acid supplementation is the most effective methods to prevent neural-tube defects (NTDs)(4, 5). Food fortification of grain products with folic acid, mandatory since 1998 in North America, reduced the birth prevalence of NTDs by 46% in Canada and 26% in the US. (6, 7) A growing body of evidence suggests that periconceptional folic acid supplementation might also prevent other types of MCM, generally congenital heart defects (8-12), orofacial clefts (10, 13, 14) and urinary tract anomalies.(8, 10, 14) A reducing trend in birth prevalence of birth defects other than NTD is also observed since food fortification.(15-17)

Clinical practice guidelines regarding folic acid supplementation are available since 1993. (18, 19) In general, it is recommended that women of childbearing age should be advised to consume 0.4 to 1.0 mg of folic acid daily whereas women with a previous history of NTDs should consume 4.0 mg of folic acid. In their 2003 and 2007 editions, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) made separate recommendations for women with health-risk factors for NTDs (diabetes, obesity, epilepsy, use of anti-epileptics, familial and personal history of NTD and poor compliance and bad life habits); they should be advised to take a high dose of folic acid (5.0 mg) before pregnancy in order to reduce the risk of NTDs. (20, 21) Concordance with these guidelines has been evaluated and was found to be very low, only 27% of pregnant women used folic acid as recommended by the SOGC. (*Richard-Tremblay AA and Bérard A, article in press*). Despite this study, evidences on the use of high dose of

folic acid in the population are scarce. We therefore assessed trends in periconceptional use of high dose folic acid, and examined if there was a change in birth prevalence of MCM in Quebec, Canada.

METHODS

Data sources

This study was conducted with data from the ‘Quebec Pregnancy Registry’ (QPR), a population-based cohort of pregnancies built by the linkage of three administrative databases: 1) the *Régie de l’assurance maladie du Québec* (RAMQ), 2) Med-Echo database, and 3) the birth and death registries of *L’Institut de la statistique du Québec* (ISQ).

- (1) The RAMQ Medical Services file provides data on diagnoses and procedures (according to the International Classification of Diseases, ninth revision, ICD-9 (22)), given to all residents of the Province of Quebec. The RAMQ covers costs of medical services (physician visits, hospitalisations and procedures) for all Quebec residents, but covers only a proportion of the population for the cost of medications; approximately 43% of the overall Quebec population are insured by the public drug plan. It includes individuals of 65 years and older, recipients of social, and workers and their families who do not have access to a private drug insurance program. (23) It is estimated that 34% of women between 15 and 45 years old are covered by the RAMQ drug plan. (24) Data on prescribed and filled medications, drug name, dosage, formulation, date and duration of the dispensation and quantity of medication dispensed are available in the RAMQ drug files.
- (2) The Med-Echo database contains acute care hospitalization data for all Quebec residents; it also records gestational age (defined from the first day of the last menstrual period, validated by ultrasound) for planned abortions, miscarriages and deliveries. The physicians-based diagnosis codes are based on the ICD-9(22) before April 2006 and ICD-10-CA-CA(25) after April 2006.
- (3) The ISQ provides information on mother, father and baby as well as birth weight and gestational age for live births. Data recorded in the ISQ database have been compared to medical charts and found to be complete and valid. (26)

The linkage between the three databases was done using patients '*Numéro d'Assurance Maladie*' (NAM) which is the unique identifier for all Quebec residents (RAMQ and Med-Echo), and using the first name, family name and date of birth of both the mother and the baby (RAMQ and ISQ). In the QPR, women are followed from the beginning of pregnancy, the first day of the last menstrual period, until December 2009, end of drug plan coverage or death, whichever come first. The RAMQ, Med-Echo and ISQ databases have often been used to assess the risks and benefits of drug use during pregnancy.(27-29) The used of data from the QPR was approved by the CHU Sainte-Justine's ethics committee, and the '*Commission d'Accès à l'Information du Québec*' (CAI). The CAI approved the linkage between the three databases.

Study population

Pregnant women entered the QPR if they had a prenatal visit or a therapeutic procedure related to pregnancy in RAMQ or Med-Echo databases (ultrasound, amniocentesis, procedures related to a planned or spontaneous abortion, delivery, etc.) between January 1st, 1998 and December 31st, 2008. Pregnancies were included in the study if the mothers were between 15 and 45 years of age on the date of entry in the registry, defined as the first day of gestation, were continuously insured by the RAMQ public drug plan for at least 12 months prior to, and during pregnancy, and ended in a live birth. Furthermore, pregnancies ending after December 31st 2008 were excluded to allow a 12-month delay in registrations or detections of congenital malformations for each live infant.

Study design

In Quebec, low dose of folic acid alone or in combinations with other vitamins (up to 1.0 mg) is available as an over the counter (OTC) medication; therefore its use is not captured in the RAMQ databases on filled medications. However, dispensation of supplements of high dose of folic acid (5 mg) requires a physician prescription and is reimbursed by the RAMQ public drug plan. An ecological study comparing annual prevalence of high dose periconceptional folic acid use, and annual birth prevalence of MCM was appropriate since it is practically impossible to know the status of exposition

to folic acid of every woman entering the QPR, as would required a case-control study, for example.

Periconceptional folic acid exposure

Since folic acid should be started before conception to reduce the risk of neural-tube defect (4, 5) and that the most sensitive period for teratogenic exposure is from the 2nd to 9th week after conception (30), we searched for deliveries with dispensations of folic acid 30 days before, and 70 days after the first day of gestation. A delivery was considered exposed to folic acid if 1) there was dispensations covering 50% of this 100 days period (allowing women to take folic acid every other day) and 2) if a dispensation was overlapping the first day of gestation.

Major congenital malformations definition

An infant was defined as a case of MCM if he had at least two diagnosis codes for the same anomalies or the same organ or system affected (i.e. cardiac defect). In that manner, we were assured that the diagnosis was not an assumption, and it was confirmed in a follow-up visit. Diagnostic MCM at delivery or during the first 12 months of life were considered, using ICD-9 and ICD-10-CA codes. MCM were grouped as follow: congenital malformations of the nervous system (ICD-9: 740-724 and ICD-10-CA: Q00-Q07), congenital malformations of the eye, ear, face and neck (ICD-9: 743-744 and ICD-10-CA: Q11-Q18), congenital malformations of the heart (ICD-9: 745-746, ICD-10-CA: Q20- Q24), congenital malformations of the circulatory system (ICD-9: 747, ICD-10-CA: Q25- Q28), congenital malformations of the respiratory system (ICD-9: 748 and ICD-10-CA: Q30- Q34), cleft lip and cleft palate (ICD-9: 749 and ICD-10-CA: Q35-Q37), other congenital malformation of the digestive system (ICD-9: 750-751 and ICD-10-CA: Q38-Q45), congenital malformations of the urogenital system (ICD-9: 752-753 and ICD-10-CA: Q50-Q64), congenital malformations and deformations of the musculoskeletal system (ICD-9: 754-756 and ICD-10-CA: Q65-Q79), other congenital malformations (ICD-9: 757 and 759 and ICD-10-CA: Q80-Q89) and chromosomal anomalies (ICD-9: 758 and ICD-10-CA: Q90-Q99). Minor congenital malformations were excluded from the analysis (ICD-9 codes: 743.6, 744.1-744.4, 744.8-744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4-

752.5, 754.6, 755.0-755.1, 757.2-757.6, 757.8-757.9, 758.4, and ICD-10-CA codes: Q10, Q16.2, Q17.0-Q17.9, Q18.0-Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1 Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.3-Q66.6, Q69.0-Q699, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q85.0, Q86.0, Q95.0-Q95.2, Q95.4-Q95.5, Q95.9).

Statistical analysis

The annual prevalence of periconceptional folic acid use was calculated by dividing the number of deliveries with dispensations corresponding to our folic acid exposure definition, by the number of deliveries included from the QPR. The annual birth prevalence of MCM was calculated by dividing the number of cases with a diagnosis of MCM by the number of deliveries. Each case was counted once regardless of the number of birth defects he had. Birth prevalence was also calculated for sub-categories of MCM. This time, a case could be in multiple categories depending of her malformations. If it was a multiple pregnancy, only one baby was considered to calculate birth prevalence.

Annual trends in the prevalence of periconceptional folic acid exposure and in the birth prevalence of MCM were analyzed with the Cochran-Armitage test for trends. All analyses were one-sided and $p \leq 0.05$ was considered significant. SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) was used to conduct the analyses.

Stratified Analysis

We stratified our trends analysis by the status of epilepsy and diabetes of the mother at the beginning of pregnancy. We identified women with epilepsy if they had a diagnosis code for epilepsy (ICD-9: 345.0-245.9 and ICD-10-CA: G40.0-G41.0) or at least one filled prescription of an anti-epileptic drug 12 months before pregnancy (defined as carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, gabapentine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, primidone, topiramate, valproic acid or vigabatrin). Women were considered diabetics if they had a diagnosis code for pre-gestational diabetes (ICD-9: 250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0 and 648.8 and ICD-10-CA: E10.0 E14.0) or at least one filled prescription an antidiabetics drug according to the following American Hospital

Formulary Services drug class (AHFS): 68:20:00, 68:20:08, 68:20:20 and 68:20:92, the year before pregnancy. Stratified analyses were also performed according to maternal age (< 35 years old and \geq 35 years old).

RESULTS

In the Quebec Pregnancy Registry (QPR), between 1998 and 2008, we identified 157,796 pregnancies ending in a delivery. During this 10-year study period, there were a total of 4,132 (2.6%) pregnancies with at least one dispensation of high dose folic acid at any point before or during the gestational period. According to our folic acid exposure definition (dispensations starting at least 30 days before conception, overlapping first day of gestation, and throughout the first 10 week), 479 deliveries (0.30%) were exposed (Table 1). At the end of the study, in 2008, 3.70 times more deliveries were exposed to high dose folic acid compared to 1998. The annual prevalence of exposure increased from 0.17% to 0.80% (Figure 1, $p < 0.0001$). Worth mentioning, a peak in the percentage of exposure is present in 2002 and there is an increase of exposition following the year 2007.

We were able to match these pregnancies with 152,392 newborns. In the QPR, from 1998 to 2008, birth prevalence of MCM rose from 3.35% to 3.88%, a 15% increase (Figure 1, $p < 0.0001$). This was based on 5597 cases of MCM. The more prevalent sub-categories of MCM are malformations and deformations of the musculoskeletal system and malformations of the heart. Cleft lip and cleft palate and congenital malformations of the eye, ear, face and neck are the less prevalent (Table 1). The increase in use of high dose periconceptional folic acid was not translated into a decrease of birth prevalence of MCM, as it was hypothesised. More specifically, we observed an increase in congenital malformations of the heart (0.87% to 1.05%, $p < 0.0001$), in congenital malformations on the respiratory system (0.14% to 0.25%, $p < 0.01$), in congenital anomalies of the urogenital system (0.30% to 0.54%, $p < 0.0001$), in malformations and deformations of the musculoskeletal system (1.15% to 1.42%, $p < 0.0001$) and in chromosomal anomalies (0.09% to 0.22%, $p < 0.0001$). We also observed a decrease in the prevalence of congenital anomalies of the digestive system (0.25% to 0.09%, $p < 0.0001$) and other congenital malformations (0.67% to 0.36%, $p < 0.05$). The prevalence of NTD and congenital malformations of the nervous system, eye, ear, face and neck, anomalies of the

circulatory system and cleft lip and palate remained stable. Figure 2 shows trends in birth prevalence for some sub-categories of MCM.

Stratified analysis

When we stratified the use of high dose folic acid by the status of epilepsy, we found that the percentage of deliveries exposed was higher in the group of epileptic women compared to non-epileptic women (2.43% vs. 0.27%) but the increase in use was only observed among women without epilepsy (0.16% to 0.75%, $p < 0.0001$). There was an increase in the use of high dose folic acid in both diabetic (0.42% to 2.40%, $p < 0.0001$) and non-diabetic women (0.16% to 0.69%, $p < 0.0001$).

We found that the birth prevalence of MCM remains stable among women with epilepsy throughout the study period (5.13% to 5.14%) whereas the prevalence increased among non-epileptic women (3.32% to 3.85%, $p < 0.0001$). The prevalence of MCM increased in both diabetic (3.74% to 5.37%, $p < 0.05$) and non-diabetic women (3.32% to 3.79%, $p < 0.0001$). When stratified by the age of the mother at the beginning of pregnancy, the prevalence of MCM among older women (≥ 35 years old) remained stable (3.76% to 3.53%) and increased among younger women (3.30% to 3.93%, $p < 0.0001$).

Since birth defects for MCM remained stable for the study period for epileptic mother but increased for non-epileptic mother, we also stratified trends analysis for sub-categories of MCM. We identified 2,144 women with a diagnosis of epilepsy or using an anti-epileptic before their pregnancy. The only category of MCM showing increasing trends among epileptic women is malformations and deformations of the musculoskeletal system ($p < 0.0001$). Among non-epileptic mother we observed similar prevalence and the same trends as in the unstratified analysis.

We also stratified our sub-categories of MCM trends analysis by the status of diabetes at the beginning of pregnancy to identify class of MCM where birth prevalence

could have remained stable during the study period. We found that even though the overall prevalence increase, it remained stable for malformations of the digestive system, the urogenital system, other congenital malformations and chromosomal anomalies ($p>0.05$). An increase was still observed for congenital malformations of the heart, respiratory system, and musculoskeletal system ($p<0.05$). Prevalence of MCM and trends among non-diabetic mother were the same as in the unstratified analysis.

DISCUSSION

Our population-based study showed that even if 3.70 times more pregnancies were exposed to high dose periconceptional folic acid, it was not associated with a decrease in birth prevalence of MCM. In fact, we observed a 15% increase in the prevalence of birth defects over time. Despite this increase, we expected a larger proportion of women to be exposed to high dose folic acid. In the QPR, 1,4% of the pregnancies are from epileptic mothers but only 2,45% of these women were exposed to high dose folic acid before and during their pregnancies, according to our exposure definition.

There is a peak in the use of high dose folic acid in 2002 that could be explained by Health Canada's campaign. They launched a resource document for health professional regarding periconceptional folic acid and a pamphlet intended for women of childbearing age (31) during this year. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) published its clinical guidelines on periconceptional folic acid supplementation in 2003 and 2007. Only the latter publication seems to have impacted the prescription and use of high dose periconceptional folic acid. Noteworthy, the prevalence of high dose folic acid use remained stable among epileptic women but increased among non-epileptic women. Evidences clearly show that epileptic women need a higher dose of folic acid to reduce the risk of having a child with a NTD or other congenital malformations, and recommendations for this at-risk group of women are available since 1993 and did not change since then. This could explain why prescribing high dose of folic acid to epileptic women remained stable throughout the study period.

Evidence for the reduction of NTD and other MCM among diabetic mother are not as strong and not every medical associations recognize the need for these women to increase their dosage of periconceptional folic acid. However, recommendations by the SOGC for the use of high dose folic acid among diabetic women appeared later in time (2003 and 2007) and the use of 5 mg folic acid is higher among diabetic mother start increasing following these guidelines.

Birth prevalence of MCM increased significantly in the QPR from 1998 to 2008, which could be partly explain by changes in defect occurrences, new diagnostic technology and practices, better ascertainment in the database or increased maternal age at delivery. In the last decade, prevalence of cardiac defects increased in our registry as well as in others. (32, 33) The commercialization of real-time 3D echocardiography, which offers a better assessment of cardiac anatomy, blood flow velocity, ventricular function and valvular diseases, could explain the increasing prevalence due to increased detection (34). Our stratified analysis by the status of epilepsy showed that, among this group of women highly at-risk for congenital malformations, the prevalence of cardiac defect remained stable, but it increased among the non-epileptic mother. This result suggests that the increased prevalence of congenital heart defect among the low risk group of non-epileptic women is partly attributable to new diagnostic technologies. Therefore there is a potential diagnosis bias. We also observed an increase in the prevalence of congenital malformations and deformations of the musculoskeletal system among each of our analysis (epileptic, diabetic and overall), suggesting that there is an actual increasing trend in this category of MCM. Increased maternal age in the QPR could also explain the increased birth prevalence. Stratification by maternal age showed an increasing trend for women <35 years old, but no changes among women \geq 35 years old, a group of women at risk for congenital malformations.

Birth prevalence of NTD did not decrease during this ten-year study period and the use of high dose folic acid remained stable among epileptic mother, suggesting that the overall prevalence of use of folic acid was stable and the increasing trends in 5 mg of folic acid could be a shift in recommendations for women at lower risk of congenital malformations, from low to high dosage of folic acid from health care providers.

The main strength of this study is the use of administrative health care database since it allows us to capture information on a population level. Secondly, information on drug dispensation is collected prospectively, which permits us to ascertain exposition to folic acid during a specific time window, i.e. the preconceptional period and embryogenesis, a

period independent of the outcome studied. Data on prescribed and dispensed drugs in RAMQ databases have been validated and found to be highly reliable. (35) Med-Écho introduced ICD-10-CA diagnosis codes in April 2006. ICD-10 as well as ICD-9 diagnosis codes of MCM found in the QPR provides comprehensive and highly accurate information (36) (Blais L, under press), reducing potential misclassification of MCM. Furthermore, the QPR's information on pregnancy outcomes has been collected for a 10 year-period, allowing us to evaluate changes over a long period of time.

This study also has limitations. Being an ecological design, it is impossible to know if infants born with congenital malformations were actually exposed to high dose folic acid, hence an ecological bias is possible. However, folic acid can be consumed via food or supplements (OTC or prescribed) and our drug dispensation database only captures the prescription and use of high dose folic acid (5 mg) whereas low dosage (1 mg) is widely available over the counter at a low cost and multivitamins containing 5 mg of folic acid are not reimbursed by the public drug plan. Thus, it is impossible to know folate status for every woman in the registry, which is why we choose this design. Additionally, the QPR is composed of welfare recipients and adherents to the public drug plan; therefore, socioeconomic status is lower compared to women who have private insurances. (37) Nevertheless, birth prevalence of MCM in the QPR (3.67%) is very similar to Canadian data (4.8%) (2), and women in the QPR have a similar comorbidity profile than women with private drug insurance, limiting the impact of the lower socioeconomic status on generalizability. (37) Finally, the increase in birth prevalence of congenital malformations could be attributable to a detection bias, i.e. health care provider may be more likely to investigate for a birth defect at the delivery increasing the detection of congenital malformations.

In conclusion, this population based study on the use of high dose periconceptional folic acid and his impact on birth prevalence of MCM found that although the prevalence of high dose folic acid use increased in recent years, there was no decrease in prevalence of MCM. Our study also suggest that public campaign for the use of folic acid changes

the prescription habits of health care providers as shown by the increase in use following Health Canada public campaign in 2002 and the SOGC recommendations in 2007. Our results show that the overall use of high dose periconceptional folic acid is very low (0.80% in 2008) even though the public drug plan reimburses it. However, these guidelines were criticized for their lack of evidence-based data regarding 5 mg of folic acid for a greater reduction of NTDs among diabetic or obese women, and thus, were not endorsed by other medical associations. Health Canada is also more conservative and high dose folic acid is recommended for a limited number of women (history of NTDs or use of antiepileptic). Finally, there seems to be an increase in the prevalence of musculoskeletal malformations, but among other categories of MCM, such as heart defects, we suspect that a detection bias is responsible for the increasing trends.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by the *Réseau québécois de la recherche sur l'usage des médicaments* (RQRUM). Audrey-Ann Richard-Tremblay is a recipient of an MSc scholarship from the *Fonds de Recherche du Québec – Santé* (FRSQ) and from Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR)-CIHR. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the FRSQ and is on the endowment Research Chair of the Famille Louis-Boivin on ‘Medications, Pregnancy and Lactation’ at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal and the CHU Sainte-Justine. These funding organizations were not involved in the design and conduct of the study.

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(1):1-5. Epub 2008/01/11.
2. Public Health Agency of Canada. *Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition.* Ottawa: Minister of Health, 2008.
3. Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2009. *Pediatrics.* 2012;129(2):338-48. Epub 2012/02/01.
4. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991;338(8760):131-7.
5. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ.* 1993;306(6893):1645-8.
6. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357(2):135-42.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53(17):362-5. Epub 2004/05/07.
8. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(2):151-61. Epub 1998/06/11.
9. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):878-84. Epub 2000/05/03.
10. 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(22):1608-14. Epub 2000/11/30.
11. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects

- and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 1995;59(4):536-45. Epub 1995/12/04.
12. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, et al. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology.* 1998;9(1):95-8. Epub 1998/01/16.
 13. Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology.* 2001;63(2):79-86. Epub 2001/03/10.
 14. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1999;150(7):675-82. Epub 1999/10/08.
 15. Ionescu-Ittu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ.* 2009;338:b1673. Epub 2009/05/14.
 16. Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, Kuzeljevic B, Lowry RB, Arbour L. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health.* 2008;99(4):271-5. Epub 2008/09/05.
 17. Canfield MA, Collins JS, Botto LD, Williams LJ, Mai CT, Kirby RS, et al. Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(10):679-89. Epub 2005/10/22.
 18. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. 1992 Contract No.: 41(RR-12).
 19. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann E, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists. *CMAJ.* 1993;149(9):1239-43.

20. Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(11):959-73. Epub 2003/11/11.
21. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(12):1003-26.
22. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-9). 9th revision ed1999.
23. Régie de l'assurance maladie du Québec. Présentation de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Québec; 2010. p. 1-19.
24. St@tRAMQ. Statistiques annuelles. 2009 [September 27 2011]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/statistiques/index.shtml>.
25. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).
26. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):345-53. Epub 2008/02/14.
27. Berard A, Nakhai-Pour HR, Broy P. Antidepressant use (during pregnancy) and miscarriage. *CMAJ.* 2010;182(10):1079. Epub 2010/07/14.
28. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183(15):1713-20. Epub 2011/09/08.
29. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ.* 2005;330(7485):230. Epub 2005/01/22.
30. Moore KL. Before we are born : essentials of embryology and birth defects. 7th ed: Philadelphia, PA : Saunders Elsevier 2008.

31. Van Allen MI, McCourt C, Lee NS. Preconception health: folic acid for the primary prevention of neural tube defects. A resource document for health professionals Ottawa, Ontario: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002.
32. Langlois PH, Marengo LK, Canfield MA. Time trends in the prevalence of birth defects in Texas 1999-2007: real or artifactual? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(10):902-17. Epub 2011/10/12.
33. Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan R, et al. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(2):65-186. Epub 2007/02/06.
34. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D Echocardiography: A Review of the Current Status and Future Directions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(3):213-33.
35. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(8):999-1009. Epub 1995/08/01.
36. Kulaga S, Berard A. Congenital malformations: agreement between diagnostic codes in an administrative database and mothers' reports. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(6):549-54. Epub 2010/06/24.
37. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can J Clin Pharmacol.* 2009;16(2):e360-9. Epub 2009/06/26.

Table 1. Characteristics of the deliveries included in the Quebec Pregnancy Registry

Characteristics	Number of pregnancies (%)
Pregnancies ending in a delivery	157,796 (100%)
Exposed to folic acid (anytime)	4132 (2.62%)
Exposed to folic acid according to our definition	479 (0.30%)
Deliveries matched with a newborn	152,392 (100%)
Newborn with at least one MCM	5597 (3.67%)
Deliveries with an epileptic mother	2144 (1.40%)
Deliveries with a diabetic mother	9186 (6.03%)
Deliveries with a mother > 35 years old	19,797 (12.99%)

Figure 1. Time trends in the overall prevalence of periconceptional high dose folic acid and birth prevalence of major congenital malformations, 1998 to 2008.

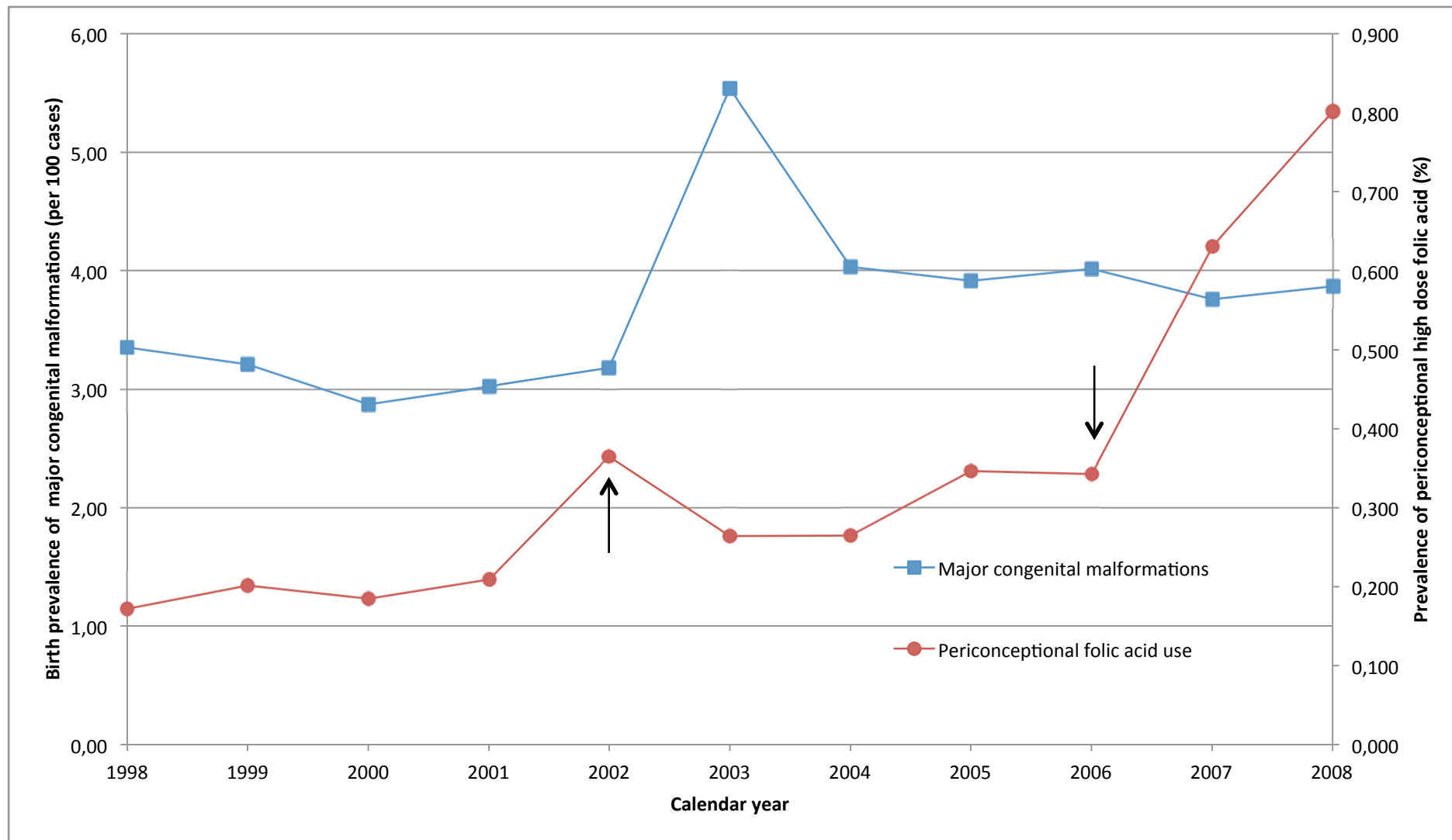


Table 1. Mean birth prevalence of major congenital malformations between 1998 and 2008 in the Quebec Pregnancy Registry.

Categories of major congenital malformations	Number of cases	Cases per 100 live births *
<u>Congenital malformations of the:</u>		
Nervous system	311	0.20
Eye, ear, face and neck	192	0.13
Heart	1573	1.03
Circulatory system	326	0.21
Respiratory system	228	0.15
Cleft lip and cleft palate	174	0.11
Digestive system	266	0.17
Urogenital system	767	0.50
Musculoskeletal system	1926	1.26
Others congenital malformations	724	0.48
Chromosomal anomalies	236	0.15

*Based on 152,392 live births.

5. DISCUSSION GÉNÉRALE

En 2007, la Société des Obstétriciens et gynécologues du Canada publiait de nouvelles lignes directrices visant à réduire la prévalence des anomalies du tube neural (ATN) au pays. Ces lignes directrices visaient 4 groupes de femmes et recommandaient des quantités d'acide folique différentes selon le groupe (1 mg ou 5 mg). Elles ont été critiquées par la communauté médicale canadienne dû au manque de données probantes sur l'efficacité du 5 mg d'acide folique dans la diminution du risque des ATN chez les groupes de femmes à risque présentés. En effet, le *MRC vitamin study group* a utilisé 4,0 mg d'acide folique pour démontrer une diminution de la récurrence des ATN seulement. Ainsi, les recommandations aux États-Unis et en Europe suggèrent aux femmes ayant des antécédents d'ATN d'utiliser 4 mg d'acide folique en période préconceptionnelle. Seul le Canada recommande l'utilisation de 5 mg. Toutefois, l'objectif n'était pas d'évaluer si les recommandations étaient adéquates et valides, mais plutôt d'évaluer la concordance.

Une étude sur la concordance entre les directives et la consommation d'acide folique par les femmes enceintes permettra d'évaluer si les professionnels de la santé diffusent l'information de façon adéquate aux femmes. Également, l'identification de déterminants d'une prise d'acide folique concordante permettra d'identifier les groupes de femmes qui n'ont pas une supplémentation recommandée pour la prévention des anomalies du tube neural. Ces femmes devront par la suite, être plus spécifiquement ciblées par les professionnels de la santé et les futures campagnes publicitaires afin de leur fournir toute l'information nécessaire.

Rappel des principaux résultats

Concordance aux directives cliniques

- 27 % des femmes interviewées sont concordantes aux directives cliniques de la SOGC
- La concordance varie entre les groupes :
 - Option A (femmes sans facteurs de risques) : 36%
 - Option B (femmes avec facteurs de risques) : 19%
 - Option C (femmes avec mauvaises habitudes de vie) : 4%
 - Prévention des récurrences : 26%
- Déterminants d'une utilisation concordante :
 - Revenu familial \geq 60,000\$
 - Planification de la grossesse
- Déterminants d'une utilisation non-concordante :
 - Comorbidités ou facteurs de risque pour les ANTs (diabète, épilepsie ou obésité – option B)
 - Mauvaises habitudes de vie (option C)

La concordance aux lignes directrices canadiennes est très faible (27%). Toutefois, 57% des femmes interviewées ont eu une supplémentation avant le début de la grossesse et 81% avaient une supplémentation au cours du 1^{er} trimestre. Ces résultats montrent que les femmes prennent l'acide folique en lien avec leur grossesse mais que la dose n'est pas celle recommandée par la SOGC ou la prise d'acide folique débute trop tard pour la prévention des anomalies du tube neural. La raison principale de non-concordance est l'absence de supplémentation avant la grossesse. La deuxième est une dose plus faible que les niveaux recommandés, ce qui peut être expliqué par plusieurs raisons. Premièrement, il est mentionné plus haut que les directives de la SOGC n'ont pas été

encensées par d'autres organisations médicales à cause de leur manque de données probantes. Ainsi, les professionnels de la santé peuvent avoir décidé de ne pas recommander cette dose aux femmes à risques. Deuxièmement, puisqu'une prescription est nécessaire afin d'obtenir une dose de 5 mg d'acide folique, une femme qui ne consulte pas son médecin avant le début de sa grossesse achètera l'acide folique disponible en vente libre (1 mg). Troisièmement, les suppléments ou les multivitamines contenant 1 mg d'acide folique sont disponibles à de plus faibles coûts que les doses de 5 mg; pour les femmes dont la dose recommandée est 5 mg, le revenu est un facteur déterminant. Ces contraintes peuvent expliquer pourquoi les femmes sans facteurs de risques sont plus concordantes; l'acide folique 1 mg est moins cher et elles n'ont pas besoin de rencontrer leur médecin afin d'avoir une prescription. D'ailleurs, 78% des femmes ayant des antécédents d'ATN et 56% des femmes avec des facteurs de risques pour les ATN ont consommé de l'acide folique avant leur grossesse, sans égard à la dose. Finalement, comme on pouvait s'y attendre, la planification de la grossesse est un déterminant important pour une utilisation concordante. Une femme qui planifie sa grossesse se renseignera sur les soins préconceptionnels et aura plus de chance d'avoir la dose recommandée d'acide folique pour 2 à 3 mois avant le début de sa grossesse.

Peu d'études portant sur la supplémentation périconceptionnelle font une distinction entre le 5 mg et le 1 mg d'acide folique, limitant la quantité d'informations disponibles sur les hautes doses. Au Québec, les suppléments ou multivitamines comprenant moins de 1 mg d'acide folique sont en vente libre et facilement accessible dans les pharmacies communautaires. Toutefois, si un médecin recommande à une femme en âge de procréer de consommer 5 mg d'acide folique, une prescription est nécessaire et les pharmacies sont responsables de la dispensation. Cette restriction permet de retrouver de l'information sur la prise d'acide folique 5 mg dans la base de données administrative des services pharmaceutiques du Registre Québécois des Grossesses. Il est alors possible d'estimer l'évolution de la proportion de femmes qui ont une supplémentation préconceptionnelle et périconceptionnelle, au cours des dernières années.

Rappel des principaux résultats

Supplémentation périconceptionnelle en acide folique et prévalence des malformations congénitales majeures

- 2,6% des femmes ayant donné naissance entre 1998-2008 ont eu au moins une dispensation de 5 mg d'acide folique a un moment ou l'autre de leur grossesse.
- Par rapport à 1998, 3,7 fois plus de femmes ont eu une supplémentation périconceptionnelle en 2008.
- Un pic dans la prévalence d'utilisation d'acide folique est présent en 2002
- Une augmentation importante de l'utilisation d'acide folique est observée en 2007.
- La prévalence des malformations congénitales majeures a augmenté de 15 % au cours de la période à l'étude (3,35 à 3,87 cas par 100 naissances vivantes).
 - Augmentation de la prévalence des malformations cardiaques (20%), du système respiratoire (78%), système urogenital (80%), système musculosquelettique (23%) et des anomalies chromosomiques (144%).
 - Diminution de la prévalence des malformations du système digestif (-64%) et des autres malformations congénitales (-47%).
 - La prévalence est restée stable pour les malformations du système nerveux (incluant les ATN), des yeux, oreilles, visage et cou, du système circulatoire et des fentes labiales et palatines .

De nouvelles évidences sur l'association entre la prise d'acide folique et la réduction du risque de certaines anomalies congénitales, autres que les anomalies du tube neural sont disponibles. Le Registre Québécois des Grossesses nous permet d'évaluer ces hypothèses puisque la prise de haute dose d'acide folique et les diagnostics de malformations congénitales y sont enregistrés.

L'augmentation importante du nombre de femmes ayant une utilisation périconceptionnelle d'acide folique n'a pas été traduite par une diminution de la prévalence des malformations congénitales. En fait, une augmentation globale de 15% a été observée entre 1988 et 2008. On observe une augmentation de l'exposition à l'acide folique périconceptionnelle en 2002, année où Santé Canada a publié un guide à l'intention des professionnels de la santé sur la prise d'acide folique et un guide pour les femmes en âge de procréer. L'augmentation est seulement de courte-durée montrant que les campagnes d'informations publicitaires (télévision, journaux, etc.) ont un effet à court-terme. La SOGC a quant à elle publié ses recommandations en 2003 et 2007. Seulement la plus récente publication semble avoir eu un effet sur la prescription et l'utilisation de l'acide folique 5 mg.

Afin d'évaluer si un biais de détection pourrait expliquer en partie l'augmentation de la prévalence des malformations dans le Registre Québécois des Grossesses, des analyses stratifiées ont été effectuées. En ce qui a trait à la prise d'acide folique en période périconceptionnelle, les résultats montrent que le pourcentage de grossesses exposées à 5 mg d'acide folique chez les femmes épileptiques est demeuré constant au cours de la période à l'étude (en moyenne 2,43%) alors qu'il a augmenté chez les femmes non-épileptiques (0,16% à 0,74%, $p < 0,0001$). L'analyse stratifiée selon le diabète montre quant à elle, une augmentation de la prise d'acide folique périconceptionnelle autant chez les femmes diabétiques (0,42% à 2,40%, $p < 0,0001$) que non-diabétiques (0,16% à 0,69%, $p < 0,0001$).

Mondialement, la recommandation pour une prise d'acide folique à haute dose chez les femmes épileptiques est répendue et la publication de nouvelles directives cliniques canadiennes n'a pas influencé les pratiques médicales par rapport à ce groupe de femmes. Par contre, chez les femmes diabétiques, le risque pour les anomalies du tube neural est bien connu mais il ne leur est pas systématiquement recommandé, par les associations médicales, de prendre plus de 1 mg d'acide folique par jour avant la grossesse. La publication des nouvelles recommandations de la SOGC a donc influencé la prise de

haute dose d'acide folique dans cette sous-population de femmes puisqu'en 2008, la proportion de femmes diabétiques exposées était similaire à la proportion de femmes épileptiques exposées.

La stratification des malformations congénitales montre des résultats similaires. La prévalence des malformations congénitales globale est stable chez les femmes épileptiques (5,13% à 5,14%, $p=0,14$) alors qu'elle augmente de 15% chez les femmes non-épileptiques (3,32% à 3,85%, $p<0,0001$). Toutefois, une augmentation de la prévalence des malformations et déformations du système musculosquelettique est observée chez les femmes épileptiques ($p=0,03$), alors que les tendances observées chez les femmes non-épileptiques sont les mêmes que les tendances observées dans la population non-stratifiée. La stratification selon le statut de diabète montre une augmentation des malformations congénitales autant chez les femmes diabétiques (3,74% à 5,37%, $p<0,05$) que non-diabétiques (3,32% à 3,79%, $p<0,05$).

L'augmentation significative de la prévalence des malformations congénitales pourrait être expliquée par un changement dans l'occurrence des malformations, l'arrivée de nouveaux outils diagnostics ou à l'augmentation de l'âge maternel à la naissance. La stratification des analyses statistiques selon l'âge maternel montre que la prévalence des MCM augmente chez les femmes de moins de 35 ans (3,30% à 3,93%, $p<0,05$) alors qu'elle demeure constante chez les femmes de 35 ans et plus ($p=0,13$). Au cours de la dernière décennie, l'augmentation du nombre de malformations cardiaques a été observée dans le Registre Québécois des Grossesses mais également ailleurs (184, 185). La commercialisation de l'échocardiographie 3D en temps réel, qui offre une meilleure évaluation de l'anatomie cardiaque, du volume sanguin, des fonctions ventriculaires et valvulaires pourrait expliquer l'augmentation de ce nombre de malformations (186). La prévalence des anomalies chromosomiques a également augmenté, probablement à cause des changements dans l'âge maternel; les femmes âgées de plus de 35 ans sont plus à risque pour ces anomalies (89) et l'âge maternel à la naissance a augmenté tant au Canada que dans le Registre (8).

La présence d'un biais de détection pourrait aussi expliquer l'augmentation observée de la prévalence des malformations congénitales dans le Registre Québécois des Grossesses. En effet, la stratification selon le statut d'épilepsie, un facteur de risque important et bien connu pour les anomalies du tube neural de même que pour d'autres types de malformations congénitales, montre que parmi les femmes souffrant d'épilepsie, le pourcentage de grossesses affectées demeure stable au cours de la période à l'étude, sauf pour les malformations et déformations du système musculosquelettique. Ces femmes sont étroitement suivies pendant leur grossesse puisque les médicaments pris pour contrôler l'épilepsie sont hautement tératogènes. Ce suivi médical étroit pendant et après la grossesse chez les enfants nés de mères épileptiques n'a pas significativement changé dans la dernière décennie, et donc l'arrivée de nouvelles technologies n'a pas augmenté le nombre de malformations diagnostiqués qui étaient auparavant non-détectées. Ainsi, la prévalence est restée similaire pendant la période à l'étude, chez les enfants de mère souffrant d'épilepsie. Toutefois, les femmes non-épileptiques et donc initialement moins à risque, semblent avoir bénéficié des nouvelles technologies pour le diagnostic et d'un meilleur suivi de la part des professionnels de la santé, augmentant ainsi le nombre de malformations congénitales diagnostiqués qui était auparavant non-détectées.

Seul la prévalence des malformations et déformations du système musculosquelettique a augmenté pendant la période à l'étude chez les femmes épileptiques, suggérant qu'il y a eu une réelle augmentation pour cette catégorie de malformation congénitale. Malgré tout, des facteurs non-mesurés peuvent expliquer cette augmentation, tel que l'âge de la mère.

La prévalence des anomalies du système nerveux (incluant anomalies du tube neural) n'a pas diminué au cours de cette période, autant dans les analyses globales que les analyses stratifiées par le statut d'épilepsie de la mère. La prévalence est plus élevée chez les femmes épileptiques que dans la population générale (0,47 cas vs 0,20 cas par 100 naissances). L'augmentation du nombre de grossesses exposées à l'acide folique à haute

dose ne s'est donc pas traduite en une diminution du nombre de grossesses affectées par une anomalie du tube neural ou du système nerveux. Les résultats semblent suggérer que l'utilisation d'acide folique, sans égard à la dose, est restée stable et que l'augmentation dans la prévalence d'utilisation de l'acide folique 5 mg pourrait plutôt être une modification des recommandations de la part de certains professionnels de la santé du 1 mg vers le 5 mg d'acide folique.

Les résultats obtenus à la suite de ces deux études peuvent également être comparés. Parmi les 361 participantes à la première étude (en 2009), seulement 51 d'entre elles (14,12%) ont eu une supplémentation en acide folique (haute dose) débutant avant la grossesse. Avec une définition de l'exposition similaire, 0,80% des femmes de la deuxième étude (Registre Québécois des Grossesses, année 2008 seulement) ont eu une supplémentation en acide folique (haute dose). Ces résultats sont forts différents même si les proportions de femmes épileptiques et diabétiques sont similaires entre les deux cohortes de femmes. En effet, 1,9% et 4,15% des femmes participants à la première étude et 1,4% et 6,0% des femmes du registre sont respectivement épileptiques et diabétiques et donc à risque d'avoir une grossesse affectée par des malformations congénitales. Toutefois, la première étude inclus des femmes se présentant dans une clinique de grossesses à risque, dans un hôpital universitaire, dans une région métropolitaine. Cet accès à des soins spécialisés pourrait expliquer la différence.

5.1 Évaluation de la concordance entre la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et les directives cliniques canadiennes

5.1.1 Forces

La nouveauté

Notre étude sur les directives cliniques canadiennes en matière de supplémentation périconceptionnelle est, à notre connaissance, la première qui se propose d'évaluer la

concordance entre les plus récentes recommandations et la prise réelle d'acide folique par les femmes enceintes. Ces recommandations varient d'un pays à l'autre; aux États-Unis (37, 187) et dans certains pays européens (188), on recommande à toutes les femmes en âge de procréer ou planifiant une grossesse de consommer une dose de 0,5 à 1,0 mg d'acide folique par jour. La plupart des pays recommandent également une dose de 4,0 à 5,0 mg d'acide folique, avant le début de la grossesse, pour les femmes qui ont des antécédents de grossesses avec une ATN. Peu de lignes directrices tiennent compte des autres facteurs de risques pour les ATN. Les recommandations du *U.S. Preventive Services Task Force* mentionnent que les femmes diabétiques, obèses, utilisant des antiépileptiques et avec une mutation le gène MTHFR devraient être avisées de consommer une plus haute dose d'acide folique (187). Comme seulement le Canada a émis des recommandations précises pour ces femmes, les études actuelles sur l'utilisation d'acide folique ne tiennent pas compte des différents facteurs de risques ou des différentes doses recommandées. Habituellement, les études sur la prévalence d'utilisation et sur les déterminants d'utilisation de l'acide folique évaluent la prise de multivitamines ou d'acide folique de façon dichotomique (oui/non). Ainsi, notre étude est la seule à évaluer les quatre recommandations principales de la SOGC, en tenant compte des facteurs de risques pour les ATN, des habitudes de vies et des antécédents personnels d'ATN de même que la dose plus élevée d'acide folique qui est recommandée pour ces femmes.

Utilisation d'un questionnaire auto-administré

Le questionnaire auto-administré nous a permis d'obtenir une information détaillée et complète sur la supplémentation. Le questionnaire informait sur la dose exacte d'acide folique consommée par les femmes, la fréquence d'utilisation ainsi que le nombre de mois avant la grossesse et pendant la grossesse où la vitamine a été consommée. C'est ce même questionnaire qui identifiait tous les facteurs de risque pour les anomalies du tube neural et nous permettait de classer les femmes selon leur option de prévention.

La simplicité et la rapidité à remplir le questionnaire a rendu possible le recrutement d'un grand nombre de patientes en peu de temps. La collecte des données s'est déroulée sur seulement 3 mois et 360 patientes ont pu être interviewées. Notre étude de terrain était peu coûteuse, ne demandait pas de suivi et nous a permis d'identifier rapidement le besoin de nouvelles campagnes de promotion sur l'utilisation d'acide folique, au sein de la population.

Le taux de participation n'a pas été calculé étant donné que le nombre de femmes contactées n'a pas été comptabilisé. Toutefois, un faible nombre de femme a refusé de participer à l'étude étant donné la simplicité et la rapidité du questionnaire. En effet, nous n'avons pas de rencontre de suivi à faire

Absence de biais d'information relative à l'exposition à l'acide folique

Étant donné que l'information rapportée par la femme sur l'utilisation d'acide folique avant le début de la grossesse est récoltée de façon rétrospective, nous devons considérer l'impact d'un potentiel biais de mémoire. Ce biais serait possible si l'information sur l'exposition à l'acide folique était différentielle entre les femmes concordantes et les femmes non-concordantes. Or, nous ne pensons pas que les femmes connaissent leur statut de concordance, d'autant plus qu'il a été défini selon plusieurs conditions, soit la dose d'acide folique utilisée et le nombre de mois de supplémentation avant la grossesse. Advenant le cas où une femme est enceinte d'un enfant avec une malformation congénitale, il est possible qu'elle se souvienne de façon plus adéquate de son exposition à l'acide folique. Toutefois, le questionnaire permettait aux femmes de faire un choix entre 0,4 mg, 1,0 mg ou 5,0 mg d'acide folique en comprimé, de même qu'un choix entre différentes de marques de vitamines connues (Centrum®, Centrum Materna®, Pregvit® et Pregvis-5®). Nous croyons donc que même les femmes sans complications de grossesse pouvaient se rappeler de façon précise leur supplémentation. Si il y avait des erreurs de classification de l'exposition à l'acide folique nous croyons qu'elles seraient non-différentielles entre les femmes concordantes et non-concordantes. De ce fait, notre

estimé de la relation entre les déterminants et le statut de concordance serait une sous-estimation de l'effet réel. De plus, l'entrevue a eu lieu au deuxième ou au troisième trimestre ce qui réduit le temps entre le moment de l'interview et le début de la prise d'acide folique et donc minimise l'impact d'un biais de mémoire.

La prise d'acide folique pendant la grossesse peut être considérée comme un comportement socialement désirable puisqu'on le fait dans le but de prévenir une issue indésirable, soit la malformation congénitale; les femmes pourraient alors avoir tendance à sur-rapporter leur utilisation et la fréquence. En revanche, le questionnaire est une méthode rapide et peu invasive pour connaître l'exposition des femmes comparativement à une analyse sanguine. Une étude a montré que seulement 7% des femmes sur-rapportaient leur exposition à l'acide folique (189). L'utilisation d'un questionnaire s'avère une méthode valide et fiable pour évaluer la prise d'acide folique. Le risque d'avoir des erreurs de classements et donc d'un biais d'information est peu probable.

5.1.2 Limites

Questionnaire auto-administré

Le questionnaire utilisé a été construit spécifiquement pour cette étude par 3 des 5 investigateurs. Il n'a pas été pré-testé avant son utilisation, ce qui pourrait être une limite de l'étude si les questions n'ont pas été bien comprises par les participantes. Toutefois, plusieurs questions issues de ce questionnaire proviennent d'un autre questionnaire utilisé pour une étude à très grande échelle. Pour cette première étude, 3273 femmes avaient répondu au questionnaire.

Potentiel biais de sélection lié aux critères d'inclusion

Pendant le recrutement, nous avons systématiquement approchés toutes les femmes qui se présentaient aux cliniques d'obstétriques du CHU Sainte-Justine. Un faible nombre de femmes a refusé de participer à l'étude réduisant la possibilité d'avoir un biais de

sélection. Cependant, afin de ne pas inquiéter inutilement les femmes sans supplémentation et qui n'auraient toujours pas eu leur première échographie, le comité d'éthique du Centre de recherche CHU Sainte-Justine nous a demandé de recruter seulement les femmes au cours du deuxième trimestre ou troisième trimestre de grossesse. Par conséquent, toutes les femmes qui ont eu une fausse couche ou qui ont eu un avortement planifié, soit parce que la grossesse n'était pas planifiée ou soit parce que le fœtus était atteint de certaines malformations congénitales, ont été exclues par design. Il y a donc un potentiel biais de sélection, puisqu'on peut supposer que les femmes qui n'avaient pas planifiées leur grossesse n'avaient pas pris d'acide folique et elles étaient probablement non-concordantes aux directives cliniques. Nos résultats seraient alors une surestimation de la concordance. Étant donné la faible proportion de femmes concordantes, le fait de surestimer ne change pas notre conclusion sur la nécessité de mieux renseigner les femmes et les professionnels de la santé sur la prise d'acide folique avant le début de la grossesse.

Potentiel biais de confusion

Notre questionnaire a permis de récolter l'information sur les habitudes de vie et le statut socioéconomique, qui sont habituellement des déterminants d'une utilisation d'acide folique avant et pendant à la grossesse. Ces caractéristiques peuvent également être des facteurs de risque pour l'obésité ou le diabète et pour les anomalies du tube neural. Par exemple, il est reconnu que la prévalence des anomalies du tube neural chez les femmes d'origine hispanique est plus élevée (190) et que les femmes hispaniques consomment moins de multivitamines contenant de l'acide folique (12, 191). Suite à une revue de la littérature, nous avons donc pris soin d'ajuster pour les déterminants connus d'une utilisation d'acide folique ainsi que pour les variables qui étaient associées au statut de concordance dans les analyses univariées. On ne peut toutefois pas écarter la possibilité qu'il y ait confusion résiduelle puisqu'on ne possède pas d'information sur certaines variables comme l'accès aux soins de santé (i.e. médecin de famille) avant le début de la grossesse. La présence de confusion résiduelle pourrait avoir sur-estimé ou

sous-estimé la relation entre les déterminants d'une supplémentation en acide folique et le statut de concordance.

5.1.3 Généralisabilité des résultats

Pour des raisons légales et éthiques les femmes âgées de moins de 18 ans sont exclues de l'étude. Or, chez ce groupe de femmes, les grossesses sont souvent non-planifiées (192), elles sont moins au courant des bienfaits de l'acide folique et elles n'ont généralement pas de supplémentation en acide folique (12). Ainsi, il est probable que la concordance soit surestimée. Par contre, la proportion des grossesses chez les femmes de moins de 19 ans au Canada est de seulement 4,2% (193), limitant l'impact de l'exclusion de ce groupe d'âge sur la généralisabilité des résultats.

Les participantes ont été recrutées dans un centre hospitalier mère-enfant tertiaire, qui dessert autant la population locale multiculturelle qu'une population de femme ayant une grossesse à risque, elles peuvent donc être issues de milieu socio-économique et socio-sanitaire différents. Habituellement, 0,5% des grossesses se produisent chez des femmes épileptiques alors que 1,9% de nos participantes souffraient d'épilepsie. Toutefois, la proportion de femmes souffrant de diabète pré-gestationnel parmi nos participantes était similaire à celle observée dans la population générale de femmes enceintes, soit 4,2% et 4,8%. Au Canada, 21% des femmes enceintes présentent un surplus de poids et 14% sont obèses, des proportions identiques à celles observés dans notre échantillon. Ces faibles différences limitent donc leur impact sur la généralisabilité.

Les femmes ayant un niveau d'éducation postsecondaire sont surreprésentées dans notre échantillon. Les données nationales de 2010 montrent que 51% et 50% des femmes au Québec et au Canada, respectivement, ont une éducation postsecondaire, comparativement à 75% pour les femmes de notre étude. Étant donné que l'éducation est associée à l'utilisation d'acide folique (13), nos résultats pourraient surestimer la

concordance aux directives cliniques. Cependant, puisque l'éducation n'était pas un déterminant d'une utilisation concordante, l'impact sur la généralisabilité sera moindre.

Ainsi, les différents facteurs qui limitent potentiellement la généralisabilité de notre étude nous portent à croire que nos résultats surestimeraient la concordance aux directives cliniques. De ce fait, nos résultats restent significatif du point de vue santé publique et les conclusions restent les mêmes, d'autant plus que la concordance aux directives est extrêmement faible, soit seulement 27%.

5.1.4 Données manquantes et puissance statistique

Pour cette étude, 361 femmes ont été recrutées et incluses dans les analyses univariées. Certaines femmes n'ont pas répondu à toutes les questions du questionnaire, mais pour chacune des variables utilisées dans le modèle de régression, le pourcentage de données manquantes était toujours inférieur à 10%. Au cours d'une première analyse, nous avons attribué une valeur aléatoire aux données manquantes, selon la distribution de la variable dans l'échantillon, pour chacune des variables et nous avons construit un modèle de régression logistique avec toutes les femmes. Nous avons ensuite construit un modèle de régression logistique multivarié, qui incluait seulement les femmes pour lesquelles toutes les informations étaient présentes, réduisant notre taille d'échantillon à 334 femmes. Pour le groupe des femmes concordantes et non-concordantes, 8 (8.2%) et 19 (7.2%) femmes ont été exclues des analyses, respectivement, une différence non-significative ($p=0.73$). Ces deux modèles donnaient des résultats qui allaient dans la même direction, et les déterminants d'une utilisation concordante d'acide folique étaient les mêmes. Nous avons donc décidé de garder seulement le deuxième modèle puisqu'il reflétait les données recueillies. Ce deuxième modèle avait moins de puissance que le premier, étant donné la plus petite taille d'échantillon. De plus, comme moins de femmes étaient incluses dans le groupe concordant, un plus petit nombre de déterminants a pu être évalué.

Notre modèle de régression logistique incluait 10 déterminants, le nombre de ‘cas’ était de 89 et le R^2 était de 0,1786. En fixant l’erreur de type I (alpha) à 0,05 nous avons une puissance statistique, a posteriori, de 83%. Nous avons donc la puissance statistique nécessaire pour détecter des différences entre nos groupes.

5.2 Tendance annuelle dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique et la prévalence des malformations congénitales

5.2.1 Force

Banque de données administratives

La principale force de cette étude réside dans l’utilisation de banque de données administratives, qui nous permet d’obtenir de l’information sur l’exposition à l’acide folique 5mg pour un grand nombre de grossesses, contrairement aux études de terrain. L’information contenue dans les fichiers pharmaceutiques de la RAMQ est récoltée de façon prospective, nous permettant de connaître avec exactitude la période pendant laquelle une grossesse a été exposée. Le Registre Québécois des Grossesses est l’un de seul registre qui fournit l’information sur l’âge gestationnel, validé par échographie (194). Cette donnée nous permet de savoir avec précision si la grossesse est exposée pendant l’embryogénèse, période cruciale dans le développement de malformations congénitales. Les données concernant les médicaments prescrits et dispensés dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ ont été validées et sont fiables (176).

Diagnostics des malformations congénitales

Depuis juin 2006, la CIM-9 et la CCA ont été remplacées respectivement par la CIM-10-CA et la Classification canadienne des interventions (CCI), dans la base de données Med-Écho. L’information provenant des deux systèmes de classification a été validée et s’est avérée complète et précise. (Blais L, *papier sous presse*) De plus, afin

d'identifier les enfants atteints de malformations congénitales, nous avons utilisés seulement les 3 premiers chiffres des codes CIM-9 et les trois premiers caractères des codes CIM-10-CA, limitant les erreurs de mauvaise classification. Nous sommes également confiants d'avoir identifiés de réels cas de malformations congénitales car un bébé devait recevoir au moins deux codes diagnostics de malformations congénitales identiques où deux codes diagnostics ciblant le même organe ou le même système (ex : malformation du système cardiovasculaire. De cette façon, nous éliminons les malformations qui étaient soupçonnées à la naissance, mais qui n'étaient pas confirmées suite à un examen extensif. Nous ne croyons pas que ce critère ait diminué de façon importante la prévalence des malformation congénitales, étant donné qu'un enfant malformé sera examiné par des médecins plusieurs fois au cours de sa première année de vie. En effet, la prévalence de malformations congénitales dans le Registre Québécois des Grossesses (3,76%) est similaire à la prévalence canadienne (4,8%)(6). Finalement, nous avons alloué une période de 12 mois pour le diagnostic et l'enregistrement des malformations congénitales pour permettre aux anomalies majeures, mais moins sévères et ne mettant pas la vie du bébé en danger, d'être diagnostiquées.

5.2.2 Limites

Biais écologique

Du à la nature du devis d'étude choisis, nous ne pouvons pas savoir si un enfant né avec une ou des malformations congénitales a été exposé ou non à l'acide folique en période pré-gestationnelle. Un biais écologique est ainsi possible. L'acide folique peut être consommé via la nourriture (et la fortification des aliments), un supplément ou une multivitamine (en vente libre ou prescrit(e)). Notre banque de données administrative contient quant à elle uniquement l'information sur l'acide folique 5 mg prescrite et dispensée, alors que les doses plus faibles (0,4-1,0 mg) sont disponibles en vente libre et donc non-remboursées par la RAMQ. Il est par conséquent impossible de connaître le statut de supplémentation périconceptionnelle en acide folique pour toutes les femmes incluses dans le Registre Québécois des Grossesses. Ainsi, nous ne pouvons pas évaluer

directement l'association entre la prise d'acide folique et le risque de malformations congénitales.

Biais de détection

L'augmentation de la prévalence des malformations congénitales pourrait être attribuable à l'amélioration des techniques et des outils diagnostics. Par exemple, la commercialisation des échocardiographies 3D en temps réel (RT3D) a amélioré la visualisation et l'évaluation de l'anatomie cardiaque, du volume sanguin, des fonctions ventriculaires et valvulaires et par le fait même augmenter le nombre de cas diagnostiqués (186). Les analyses stratifiées selon le statut d'épilepsie chez la mère nous indiquent qu'il y a vraisemblablement présence de ce type de biais. En effet, la prévalence des malformations congénitales est demeurée constante entre 1998 et 2008 parmi les grossesses de mère épileptiques, une catégorie de femme à risque élevé pour plusieurs types d'anomalies congénitales dont les ATN. Historiquement, ces femmes bénéficiaient d'un suivi médical plus étroit tout comme leurs enfants à la naissance, afin de déceler la présence d'une anomalie congénitale. Il semble alors que l'augmentation de la prévalence des malformations congénitales de façon générale soit plutôt due à l'amélioration des techniques diagnostics et un meilleur suivi de la part des professionnels qui a été bénéfique pour les femmes non-épileptiques. Également, les malformations sévères et facilement identifiables sont moins affectées par l'amélioration du diagnostic, comme le montre la stabilité dans le nombre de grossesses affectées par les anomalies du système nerveux.

5.2.3 Généralisabilité des résultats

Le Registre Québécois des Grossesses est composé de femmes enceintes bénéficiaires de l'assurance emploi ou adhérentes au régime public d'assurance médicaments, de telle sorte qu'elles ont un statut socioéconomique plus faible que les femmes possédant une assurance-médicaments privée (177). Néanmoins, la prévalence des malformations congénitales dans le Registre (3,76%) est similaire à la prévalence

canadienne (4,8%) (6). Les femmes incluses dans le Registre ont également un profil de comorbidités et de prises de médicaments pendant la grossesse similaire aux femmes possédant une assurance privée. Elles consomment aussi des vitamines avant la grossesse et pendant le 1^{er} trimestre en même proportion (177) . Ces similarités limitent l'impact du statut socioéconomique sur la généralisabilité de nos résultats.

6. CONCLUSION

Notre étude portant sur la prise d'acide folique en période périconceptionnelle et la concordance aux directives cliniques canadiennes est la première à évaluer l'impact des recommandations de la SOGC, qui tiennent compte des différents facteurs de risques pour les ATN ainsi que des doses plus élevées qui sont suggérées à ces femmes (5 mg). Nos résultats montrent que la concordance est très faible; seulement 27% des femmes ont une supplémentation telle que recommandée. Les femmes avec différents facteurs de risques pour les ATN et les femmes avec de mauvaises habitudes de vie ont moins de chance d'avoir une supplémentation concordante. Pour ces femmes, 5 mg d'acide folique par jour est suggéré. Cependant, l'utilisation de l'acide folique 5 mg demande une prescription de la part d'un professionnel de la santé et son coût d'acquisition est plus élevé que celui des doses contenues dans les suppléments et multivitamines en vente libre dans les pharmacies, limitant ainsi son accessibilité. Également, les lignes directrices n'ont pas été endossées par toutes les associations médicales à travers le Canada; les données probantes sur l'utilisation du 5 mg d'acide folique pour une prévention accrue des ATN chez les femmes plus à risque sont manquantes. Par exemple, les études cliniques sur la prévention des récurrences des ATN ont été effectuées avec une dose de 4 mg d'acide folique. Pour ces différentes raisons, il est possible que les professionnels de la santé aient décidé de ne pas recommander aux femmes une dose de 5 mg. En effet, nous remarquons que 57% des femmes ont eu une supplémentation en acide folique avant le début de leur grossesse, mais leur principale raison de non-concordance, pour ces femmes, est le recours à une dose plus faible.

Notre étude montre que des nouvelles campagnes de santé publique pour informer et encourager les femmes à consommer la quantité d'acide folique recommandée avant le début de leur grossesse sont nécessaires. La planification de la grossesse et le revenu familial sont des déterminants d'une utilisation concordante, il est donc important que l'acide folique soit accessible à un faible coût, peu importe la dose. Également, les prochaines lignes directrices devront se baser sur des données probantes afin qu'un plus grand nombre de professionnels de la santé les endossent.

Notre étude populationnelle et écologique, sur l'utilisation d'acide folique 5 mg en période périconceptionnelle et la prévalence des malformations congénitales, montre que même s'il y a eu une augmentation dans la prévalence d'utilisation d'acide folique au cours de la dernière décennie, il n'y a pas eu de diminution dans la prévalence des malformations congénitales. Elle montre également que les campagnes de santé publique ont un effet sur les pratiques de la part des professionnels de la santé puisqu'une augmentation de l'utilisation d'acide folique est observable en 2002, suite à un effort de promotion de la part de Santé Canada, et en 2007, suite à la publication des directives cliniques de la SOGC en matière de supplémentation périconceptionnelle. Les hautes doses d'acide folique (5 mg) sont recommandées pour les femmes obèses et les femmes souffrant de diabète par exemple, qui représentent 4,2% et 14% des femmes respectivement (52, 64), ainsi, nous nous attendions à une plus grande proportion de femmes exposées à 5 mg d'acide folique. Toutefois, seulement 2,6% des femmes ayant donné naissance ont été exposée à un moment ou l'autre de leur grossesse. Il faut par contre noter que le Registre Québécois des Grossesses ne capture pas l'utilisation de médicaments en vente libre, tels que les multivitamines contenant de faibles doses d'acide folique. Cette faible utilisation du 5 mg d'acide folique peut être expliquée par les mêmes raisons mentionnées précédemment, soit l'absence de données probantes sur le 5 mg d'acide folique et l'absence d'appui de la part des autres associations médicales. Également, les recommandations sont plus conservatrices de la part de Santé Canada vis-à-vis les hautes doses; 4 mg d'acide folique est recommandée pour les femmes ayant un historique d'ATN ou utilisant des antiépileptiques seulement.

Finalement, l'augmentation de la prévalence des malformations congénitales peut être attribuée à un changement dans l'occurrence des anomalies, à l'augmentation de l'âge maternel ou à l'arrivée de nouveaux outils et techniques de diagnostics plus performants. En effet, nous soupçonnons qu'il y a présence d'un biais de détection, expliquant en partie, l'importante augmentation de 15% de la prévalence des malformations congénitales dans le Registre Québécois des Grossesses. Ce biais potentiel ne nous permet pas de conclure si la prise d'acide folique en période périconceptionnelle permet de prévenir les malformations congénitales autres que les ATN.

Malgré tout, les résultats de nos deux études montrent que l'acide folique n'est pas largement utilisée par les femmes en âge de procréer et ce, peu importe la dose. De nouvelles campagnes de santé publique devront être mises sur pied, surtout pour la génération des femmes plus jeunes (< 25 ans) qui n'ont pas été exposées aux campagnes précédentes. Certains pays ont impliqués les pharmacies communataires dans leurs programmes de prévention, une avenue intéressante pour le Québec et le Canada puisque les femmes voient leur pharmacien beaucoup plus souvent que leur médecin, principalement lors de l'achat de contraceptifs oraux.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999;341(20):1485-90. Epub 1999/11/13.
2. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832-5.
3. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991;338(8760):131-7.
4. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357(2):135-42.
5. Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD, Khoury MJ, Kirby RS, Shaw GM, et al. Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis--United States, 1985-1994. *MMWR CDC surveillance summaries : Morbidity and mortality weekly report CDC surveillance summaries / Centers for Disease Control.* 1995;44(4):1-13. Epub 1995/08/25.
6. Public Health Agency of Canada. Canadian Perinatal Health Report, 2008 Edition. Ottawa: Minister of Health, 2008.
7. Canada H. Congenital Anomalies in Canada - A perinatal Health Report, 2002. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002.
8. Reproductive Health Working Group. Alberta Reproductive Health: Pregnancies and Births 2006. Edmonton, AB: Alberta Health and Wellness; 2006.

9. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):878-84. Epub 2000/05/03.
10. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;78(2):151-61. Epub 1998/06/11.
11. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(8):680-9.
12. Green-Raleigh K, Carter H, Mulinare J, Prue C, Petrini J. Trends in folic Acid awareness and behavior in the United States: the Gallup Organization for the March of Dimes Foundation surveys, 1995-2005. *Matern Child Health J.* 2006;10(5 Suppl):S177-82.
13. de Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):121-8. Epub 2005/01/27.
14. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135C(1):2.
15. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999;341(20):1509-19.
16. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135C(1):88-94.
17. Laurence KM. The genetics and prevention of neural tube defects. In: Emery AEH, Rimoin DL, editors. *Principles and practice of medical genetics.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983. p. 231-45.
18. Davis BE, Daley CM, Shurtleff DB, Duguay S, Seidel K, Loeser JD, et al. Long-term survival of individuals with myelomeningocele. *Pediatric neurosurgery.* 2005;41(4):186-91. Epub 2005/08/10.

19. Tuli S, Tuli J, Drake J, Spears J. Predictors of death in pediatric patients requiring cerebrospinal fluid shunts. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(5 Suppl Pediatrics):442-6. Epub 2004/08/04.
20. Éco-Santé Québec. Taux de prévalence de certaines anomalies congénitales. 2001 [February 9 2011]; Available from: <http://www.ecosante.fr/index2.php?base=QUEB&langh=FRA&langs=FRA&sessionid=>.
21. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology*. 2000;61(5):342-6.
22. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep*. 2009;57(14):1-134.
23. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(7):527-32. Epub 2008/05/17.
24. Elwood JM, Little J. *Geographical Variation. Epidemiology and control of neural tube defects*. New York: Oxford University Press; 1992.
25. Baird PA. Neural tube defects in the Sikhs. *Am J Med Genet*. 1983;16(1):49-56.
26. Xiao KZ, Zhang ZY, Su YM, Liu FQ, Yan ZZ, Jiang ZQ, et al. Central nervous system congenital malformations, especially neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities and autonomous regions of China: Chinese Birth Defects Monitoring Program. *Int J Epidemiol*. 1990;19(4):978-82. Epub 1990/12/01.
27. Moore CA, Li S, Li Z, Hong SX, Gu HQ, Berry RJ, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet*. 1997;73(2):113-8. Epub 1997/12/31 23:48.
28. Zhu L, Ling H. National Neural Tube Defects Prevention Program in China. *Food NutrBull*. 2008;29(2 Suppl):S196.
29. Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggle S, Roberson M, Lorey FW, Cunningham GC. Neural tube defect prevalence in California (1990-1994): eliciting patterns by type of defect and maternal race/ethnicity. *Genet Test*. 1999;3(3):265-72. Epub 1999/09/25.

30. Agopian AJ, Canfield MA, Olney RS, Lupo PJ, Ramadhani T, Mitchell LE, et al. Spina bifida subtypes and sub-phenotypes by maternal race/ethnicity in the National Birth Defects Prevention Study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012;158A(1):109-15.
31. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE, Wyatt PR. Maternal ethnicity and risk of neural tube defects: a population-based study. *CMAJ*. 2004;171(4):343-5. Epub 2004/08/18.
32. McBride ML. Sib risk of anencephaly and spina bifida in British Columbia. *Am J Med Genet*. 1979;3(4):377-87. Epub 1979/01/01.
33. Thunem NY, Lowry RB, Tucker BJ, Medd BW. Birth prevalence and recurrence rates of neural tube defects in southern Alberta in 1970-81. *CMAJ*. 1988;138(9):819-23. Epub 1988/05/01.
34. Hunter AG. Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet*. 1984;19(1):45-63. Epub 1984/09/01.
35. Little J. Risks in siblings and other relatives. *Epidemiology and control of neural tube defects*. New-York: Oxford University Press; 1992. p. 604-76.
36. Van Allen MI, McCourt C, Lee NS. Preconception health: folic acid for the primary prevention of neural tube defects. A resource document for health professionals Ottawa, Ontario: Minister of Public Works and Government Services Canada; 2002.
37. Cheschier N, ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion number 252, March 2001). *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(1):123-33.
38. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):862-77. Epub 2000/05/03.
39. Asling CW, Nelson MM, Dougherty HD, Wright HV, Evans HM. The development of cleft palate resulting from maternal pteroylglutamic (folic) acid deficiency during the latter half of gestation in rats. *Surg Gynecol Obstet*. 1960;111:19-28. Epub 1960/07/01.

40. Goetsch C. An evaluation of aminopterin as an abortifacient. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;83:1474-7. Epub 1962/06/01.
41. Hibbard E, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet.* 1965;285(7398):1254.
42. Leck I. Causation of neural tube defects: clues from epidemiology. *Br Med Bull.* 1974;30(2):158-63. Epub 1974/05/01.
43. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child.* 1976;51(12):944.
44. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet.* 1980;1(8164):339.
45. Vitamins, neural-tube defects, and ethics committees. *Lancet.* 1980;1(8177):1061-2.
46. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6275):1509-11.
47. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, et al. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child.* 1981;56(12):911-8. Epub 1981/12/01.
48. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet.* 1983;1(8332):1027-31.
49. Elwood JM. Can vitamins prevent neural tube defects? *Can Med Assoc J.* 1983;129(10):1088-92.
50. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. 1992 Contract No.: 41(RR-12).
51. Van Allen MI, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann E, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence

of neural tube defects. Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists. CMAJ. 1993;149(9):1239-43.

52. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Births: Final data for 2009. Natl Vital Stat Rep. 2011;60(1):3-71.

53. Pedersen LM, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications. Lancet. 1964;1(7343):1124-6. Epub 1964/05/23.

54. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. Pediatrics. 1990;85(1):1-9. Epub 1990/01/01.

55. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. Obstetrics and gynecology. 2002;100(5 Pt 1):925-30. Epub 2002/11/09.

56. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2005;28 Suppl 1:S37-42. Epub 2004/12/25.

57. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. JObstetGynaecolCan. 2007;29(11):927.

58. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA. 1991;265(6):731-6. Epub 1991/02/13.

59. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. Obstetrics and gynecology. 1991;77(6):846-9. Epub 1991/06/01.

60. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. QJM. 2001;94(8):435.

61. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ*. 2002;325(7375):1275-6. Epub 2002/11/30.
62. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43(1):79-82. Epub 2000/02/09.
63. Statistics Canada. Adult obesity in Canada : Measured height and weight. Minister of Industry; 2005 [May 6, 2011]; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-620-m/2005001/article/adults-adultes/8060-eng.htm>.
64. Public Health Agency of Canada. What Mothers Say: The Canadian Maternity Experiences Survey. Ottawa2009.
65. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(2):165.
66. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275(14):1089-92. Epub 1996/04/10.
67. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*. 1996;275(14):1093.
68. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111(5 Part 2):1152.
69. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(11):1029-36. Epub 2005/01/15.
70. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects: Implications for prevention. *Journal of the American Medical Association*. 1995;274(21):1698-702.
71. Carmichael SL, Rasmussen SA, Shaw GM. Prepregnancy obesity: a complex risk factor for selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(10):804-10. Epub 2010/10/26.

72. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology*. 2001;12(6):630.
73. Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia*. 1991;32 Suppl 6:S51-9. Epub 1991/01/01.
74. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *ReprodToxicol*. 2009;28(1):1.
75. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP, Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology*. 1987;35(3):465-73. Epub 1987/06/01.
76. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*. 1982;2(8304):937. Epub 1982/10/23.
77. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician*. 2006;52:441.
78. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005;64(11):1874-8. Epub 2005/06/16.
79. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2004;27(3):197-202. Epub 2004/02/06.
80. Ornoy A. Neuroteratogens in man: an overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *ReprodToxicol*. 2006;22(2):214.
81. Institute of Medecine. Folate. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline . Washington, D.C.: National Academy of Press; 1998. p. 196-305.
82. Eichner ER, Pierce HI, Hillman RS. Folate balance in dietary-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med*. 1971;284(17):933-8. Epub 1971/04/29.
83. Bar-Oz B, Koren G, Nguyen P, Kapur BM. Folate fortification and supplementation--are we there yet? *ReprodToxicol*. 2008;25(4):408.

84. 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(11):703-8. Epub 1993/11/01.
85. Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects -- 1983-1991. *MMMR weekly.* 1991;40(30):513-6.
86. Department of Health. Folic acid and neural tube defects, Guidelines on prevention. In: 18 DoHDPC, editor. London HMSO1992.
87. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *CMAJ.* 1994;151(2):159-66. Epub 1994/07/15.
88. Health Canada. Canadian Perinatal Health Report, 2000. In: Minister of Public Works and Government Services Canada, editor. Ottawa: Minister of Health; 2000.
89. Health Canada. Congenital anomalies in Canada - A perinatal health report, 2002. Ottawa: Minister of public works and government services Canada, 2002 0-662-32800-0.
90. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(11):919.
91. Morin P, De WP, Noiseux M, Niyonsenga T, St-Cyr-Tribble D, Tremblay C. Pregnancy planning and folic acid supplement use: results from a survey in Quebec. *PrevMed.* 2002;35(2):143.
92. Morin P, De Wals P, St-Cyr-Tribble D, Niyonsenga T, Payette H. Pregnancy planning: a determinant of folic acid supplements use for the primary prevention of neural tube defects. *Can J Public Health.* 2002;93(4):259-63. Epub 2002/08/06.
93. Public Health Agency of Canada. Evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. Ottawa2003. p. 17.
94. Regulatory impact analysis statement, SOR/98-550 (1998).
95. Turner LA, McCourt C. Folic acid fortification: what does it mean for patients and physicians? *CMAJ.* 1998;158(6):773-6. Epub 1998/04/16.

96. Romano PS, Waitzman NJ, Scheffler RM, Pi RD. Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *Am J Public Health*. 1995;85(5):667.
97. Bentley JR, Ferrini RL, Hill LL. American College of Preventive Medicine public policy statement. Folic acid fortification of grain products in the U.S. to prevent neural tube defects. *Am J Prev Med*. 1999;16(3):264.
98. Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004;4(1):20.
99. Food standards : amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition folic acid, (1996).
100. House JD, March SB, Ratnam MS, Crowley M, Friel JK. Improvements in the status of folate and cobalamin in pregnant Newfoundland women are consistent with observed reductions in the incidence of neural tube defects. *Can J Public Health*. 2006;97(2):132.
101. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DE. Increased red cell folate concentrations in women of reproductive age after Canadian folic acid food fortification. *Epidemiology*. 2002;13(2):238.
102. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DE. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. *Can J Public Health*. 2002;93(4):249-53. Epub 2002/08/06.
103. Flour Fortification Initiative. Countries with mandatory fortification of flour with iron and/or folic acid. [June 10, 2011]; Available from: <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/countrydata.php>.
104. Folic Acid Alliance of Ontario. Ontario Women don't know enough about the benefits of folic acid. Toronto: 2002.
105. Spina Bifida & Hydrocephalus Association of Ontario. Consumer Summary Report. 2002.
106. Spina Bifida & Hydrocephalus Association of Ontario. Healthcare Provider Outreach. 2002.

107. de Jong-van den Berg LT. Monitoring of the folic acid supplementation program in the Netherlands. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S210-3. Epub 2008/08/20.
108. Meijer WM, de Smit DJ, Jurgens RA, van den Berg LTWdJ. Improved periconceptional use of folic acid after patient education in pharmacies: promising results of a pilot study in the Netherlands. *International Journal of Pharmacy Practice.* 2005;13(1):47-51.
109. Olsen SF, Knudsen VK. Folic acid for the prevention of neural tube defects: the Danish experience. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S205-9. Epub 2008/08/20.
110. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB, Mikkelsen TB, Michaelsen KF, Olsen SF. Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification? *Public Health Nutr.* 2004;7(7):843-50. Epub 2004/10/16.
111. Les Diététistes du Canada. Sources alimentaires de folates. 2010 [February 10 2012]; 3]. Available from: [http://www.dietitians.ca/Nutrition-Resources-A-Z/Fact-Sheet-Pages\(HTML\)/Vitamins/Food-Sources-of-Folate.aspx](http://www.dietitians.ca/Nutrition-Resources-A-Z/Fact-Sheet-Pages(HTML)/Vitamins/Food-Sources-of-Folate.aspx).
112. Food and Drug Regulations, (2001).
113. 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(9002):657-9. Epub 1996/03/09.
114. French MR, Barr SI, Levy-Milne R. Folate intakes and awareness of folate to prevent neural tube defects: a survey of women living in Vancouver, Canada. *JAmDietAssoc.* 2003;103(2):181.
115. Shuaibi AM, House JD, Sevenhuysen GP. Folate status of young Canadian women after folic acid fortification of grain products. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(12):2090-4. Epub 2008/11/26.
116. Shakur YA, Garriguet D, Corey P, O'Connor DL. Folic acid fortification above mandated levels results in a low prevalence of folate inadequacy among Canadians. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):818-25. Epub 2010/08/27.

117. Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age--United States, 2007. *MMWR MorbMortalWklyRep.* 2008;57(1):5.
118. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(12):1003-26.
119. Canfield MA, Anderson JL, Waller DK, Palmer SE, Kaye CI. Folic acid awareness and use among women with a history of a neural tube defect pregnancy--Texas, 2000-2001. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2002;51(RR-13):16-9. Epub 2002/10/02.
120. Bonin MM, Bretzlaff JA, Therrien SA, Rowe BH. Knowledge of periconceptional folic acid for the prevention of neural tube defects. The missing links. Northeastern Ontario Primary Care Research Group. *Arch Fam Med.* 1998;7(5):438-42. Epub 1998/10/02.
121. Ferreira E, Atkinson S, Gauthier L, Bussièrès JF, Rey E, Dumont M. Characteristics associated with adequate folic acid supplementation in a multicultural urban setting. *Can J Hosp Pharm.* 2006;59:22-8.
122. Lantz AG, Edmundson JG, Kisely SR, MacLellan DL. Sources of information for the use of periconceptual folic acid. *Public Health.* 2010;124(4):238-40. Epub 2009/12/17.
123. Miller EC, Liu N, Wen SW, Walker M. Why do Canadian women fail to achieve optimal pre-conceptional folic acid supplementation? An observational study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(11):1116-23. Epub 2011/11/16.
124. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Sauve R, Rusen ID, et al. Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada. *JAMA.* 2002;287(12):1561-7. Epub 2002/03/26.

125. Centers for Disease Control and prevention. Trends in Infant Mortality Attributable to Birth Defects -- United States, 1980-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47(37):773-8.
126. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):50-60. Epub 2010/11/04.
127. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115(23):2995-3014. Epub 2007/05/24.
128. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child.* 1992;67(12):1442-6. Epub 1992/12/01.
129. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD001056. Epub 2001/11/01.
130. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 1995;59(4):536-45. Epub 1995/12/04.
131. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, et al. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology.* 1998;9(1):95-8. Epub 1998/01/16.
132. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1999;150(7):675-82. Epub 1999/10/08.

133. 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(22):1608-14. Epub 2000/11/30.
134. Meijer WM, de Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, de Jong-van den Berg LTW. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reproductive Toxicology.* 20(2):203-7.
135. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):956-62. Epub 2009/12/17.
136. Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, Kuzeljevic B, Lowry RB, Arbour L. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health.* 2008;99(4):271-5. Epub 2008/09/05.
137. Ionescu-Ittu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ.* 2009;338:b1673. Epub 2009/05/14.
138. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ.* 1993;306(6893):1645-8.
139. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD007950. Epub 2010/10/12.
140. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol.* 2002;26(4):239-49. Epub 2002/09/05.
141. Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. Higher rate of multiple births after periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1687.
142. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet.* 2003;361(9355):380.
143. Kallen B. Use of folic acid supplementation and risk for dizygotic twinning. *Early Hum Dev.* 2004;80(2):143-51. Epub 2004/10/27.

144. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Ronning T, Irgens LM, Baste V, et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology*. 2005;16(2):201.
145. Drugan A, Weissman A, Evans MI. Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol*. 2001;28(2):279-87, vii. Epub 2001/08/14.
146. Chodirker BN, Cadrin C, Davies GAL, Summers AM, Wilson RD, Windsor EJT, et al. Canadian guidelines for prenatal diagnosis, Genetic indications for prenatal diagnosis. *Journal of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*. 2001;105.
147. Wills L. Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia" with special reference to yeast extract as a curative agent. 1931. *Nutrition*. 1991;7(5):323-7; discussion 8. Epub 1991/09/01.
148. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 63, 1941: The concentration of "folic acid" by Herschel K. Mitchell, Esmond E. Snell, and Roger J. Williams. *Nutr Rev*. 1988;46(9):324-5. Epub 1988/09/01.
149. Angier RB, Boothe JH, Hutchings BL, Mowat JH, Semb J, Stokstad EL, et al. SYNTHESIS OF A COMPOUND IDENTICAL WITH THE L. CASEI FACTOR ISOLATED FROM LIVER. *Science*. 1945;102(2644):227-8. Epub 1945/08/31.
150. Donnelly JG. Folic acid. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38(3):183-223.
151. Finglas PM, Wright AJ. Folate bioavailability and health. *Phytochemistry Reviews*. 2002;1(2):189-98.
152. Finglas PM, Wright AJ, Wolfe CA, Hart DJ, Wright DM, Dainty JR. Is there more to folates than neural-tube defects? *Proc Nutr Soc*. 2003;62(3):591-8. Epub 2003/12/25.
153. Halsted CH. Intestinal absorption and malabsorption of folates. *Annu Rev Med*. 1980;31:79-87. Epub 1980/01/01.
154. Selhub J, Powell GM, Rosenberg IH. Intestinal transport of 5-methyltetrahydrofolate. *Am J Physiol*. 1984;246(5 Pt 1):G515-20. Epub 1984/05/01.
155. Wei MM, Bailey LB, Toth JP, Gregory JF, 3rd. Bioavailability for humans of deuterium-labeled monoglutamyl and polyglutamyl folates is affected by selected foods. *J Nutr*. 1996;126(12):3100-8. Epub 1996/12/01.

156. Russell RM, Dhar GJ, Dutta SK, Rosenberg IH. Influence of intraluminal pH on folate absorption: studies in control subjects and in patients with pancreatic insufficiency. *J Lab Clin Med.* 1979;93(3):428-36. Epub 1979/03/01.
157. McNulty H, Pentieva K. Folate bioavailability. *ProcNutrSoc.* 2004;63(4):529.
158. Steinberg SE, Campbell CL, Hillman RS. Kinetics of the normal folate enterohepatic cycle. *J Clin Invest.* 1979;64(1):83-8. Epub 1979/07/01.
159. Krishnaswamy K, Madhavan NK. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* 2001;85 Suppl 2:S115.
160. Hoppner K, Lampi B. Folate levels in human liver from autopsies in Canada. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(4):862-4. Epub 1980/04/01.
161. Jukes TH, Franklin AL, et al. The urinary excretion of pteroylglutamic acid and certain related compounds. *J Lab Clin Med.* 1947;32(11):1350-5. Epub 1947/11/01.
162. Saleh AM, Pheasant AE, Blair JA, Allan RN. The effect of malignant disease on the metabolism of pteroylglutamic acid in man. *Biochem Soc Trans.* 1980;8(5):566-7. Epub 1980/10/01.
163. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet.* 1993;341(8838):148-9. Epub 1993/01/16.
164. Higgins JR, Quinlivan EP, McPartlin J, Scott JM, Weir DG, Darling MR. The relationship between increased folate catabolism and the increased requirement for folate in pregnancy. *BJOG.* 2000;107(9):1149-54. Epub 2000/09/26.
165. Gregory JF, 3rd. Bioavailability of folate. *Eur J Clin Nutr.* 1997;51 Suppl 1:S54-9. Epub 1997/01/01.
166. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF, III. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(6):1388.
167. Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, Johnson HL, Taylor PC. Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(6):1016-28. Epub 1987/12/01.

168. Colman N, Green R, Metz J. Prevention of folate deficiency by food fortification. II. Absorption of folic acid from fortified staple foods. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(5):459-64. Epub 1975/05/01.
169. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition: McGraw-Hill Medical ; New York ; Toronto; 2001.
170. Tough SC, Clarke M, Hicks M, Cook J. Pre-conception practices among family physicians and obstetrician-gynaecologists: results from a national survey. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(9):780-8.
171. Éduc'alcool. Alcool et santé: Les effets de la consommation régulière et modérée d'alcool, Version intégrale. Montréal2005. p. 12.
172. Régie de l'assurance maladie du Québec. Présentation de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Québec; 2010. p. 1-19.
173. Québec IdlSd. Mouvement de la population (population totale, naissance, décès, migration nette), Québec (10 juillet 2012). 2012 [July 25 2012]; Available from: http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/1p1.htm.
174. St@tRAMQ. Statistiques annuelles. 2009 [September 27 2011]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/statistiques/index.shtml>.
175. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 9th Revision (ICD-9). 9th revision ed1999.
176. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(8):999-1009. Epub 1995/08/01.
177. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can J Clin Pharmacol.* 2009;16(2):e360-9. Epub 2009/06/26.
178. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10).

179. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol.* 1995;142(4):428-36. Epub 1995/08/15.
180. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf.* 2008;17(4):345-53.
181. Kulaga S, Berard A. Congenital malformations: agreement between diagnostic codes in an administrative database and mothers' reports. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(6):549-54. Epub 2010/06/24.
182. Moore KL. *Before we are born : essentials of embryology and birth defects.* 7th ed: Philadelphia, PA : Saunders Elsevier 2008.
183. Czeizel AE. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(4):260-8. Epub 2009/01/24.
184. Langlois PH, Marengo LK, Canfield MA. Time trends in the prevalence of birth defects in Texas 1999-2007: real or artifactual? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(10):902-17. Epub 2011/10/12.
185. Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan R, et al. Reporting birth defects surveillance data 1968-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(2):65-186. Epub 2007/02/06.
186. Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D Echocardiography: A Review of the Current Status and Future Directions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(3):213-33.
187. U.S. Preventive Services Task Forces. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):626-31. Epub 2009/05/06.
188. EUROCAT Folic acid working group. Special Report : Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe (updated version December 2009). Northern Ireland: University of Ulster; 2009. p. 31.

189. Burton A, Wilson S, Gillies AJ. Folic acid: Is self reported use of supplements accurate? *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(11):841-2. Epub 2001/10/18.
190. Canfield MA, Marengo L, Ramadhani TA, Suarez L, Brender JD, Scheuerle A. The prevalence and predictors of anencephaly and spina bifida in Texas. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(1):41-50. Epub 2009/02/21.
191. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology*. 1995;6(3):219-26. Epub 1995/05/01.
192. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect*. 1998;30(1):24.
193. Statistics Canada. Births 2008. In: Health Statistics Division, editor.: Ministry of Industry; 2011. p. 56.
194. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):345-53. Epub 2008/02/14.

8. ANNEXES

Annexe I: Formulaire de consentement remis aux femmes pour l'étude 1



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant
Pour l'amour des enfants



Formulaire de Consentement – Projet Acide Folique

–FORMULAIRE DE CONSENTEMENT –

Étude-pilote sur la concordance entre la supplémentation préconceptionnelle et en début de grossesse en acide folique et les directives cliniques

CHERCHEURS : Anick Bérard, Ph. D
Ema Ferreira, B. Pharm., M. Sc., Pharm. D.
François Audibert, MD
Odile Sheehy, M. Sc.

SOURCE DE FINANCEMENT

Ce projet de recherche est financé par un fond de recherche d'Anick Bérard, Ph.D.

INVITATION À PARTICIPER À UN PROJET DE RECHERCHE

L'équipe de recherche d'Anick Bérard, Ph.D. réalise présentement une étude sur la prise de l'acide folique avant et en début de grossesse. Nous sollicitons aujourd'hui votre participation à cette étude. Nous vous invitons à lire ce formulaire d'information afin de décider si vous êtes intéressée à participer à ce projet de recherche. Il est important de bien comprendre ce formulaire. N'hésitez pas à poser des questions. Prenez le temps nécessaire pour prendre votre décision.

QUELLE EST LA NATURE DE CETTE RECHERCHE?

De nombreuses études ont démontré que la prise d'acide folique avant et en début de grossesse peut réduire le risque de malformation congénitale et plus spécifiquement le risque d'anomalie du tube neural. Des recommandations canadiennes sur la supplémentation en acide folique avant et pendant la grossesse ont été publiées récemment. Malheureusement, il existe encore beaucoup de lacunes quant à la transmission de l'information aux femmes en âge de procréer.

Nous vous invitons donc à participer à ce projet de recherche afin de recueillir de l'information sur votre consommation d'acide folique avant et en début de votre grossesse.

Il s'agit d'un projet de recherche incluant des femmes enceintes qui consultent aux cliniques d'obstétrique-gynécologie du CHU Sainte-Justine ou pour des échographies de dépistage prénatal. Nous désirons recruter entre 175-350 femmes.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Votre participation consiste à répondre à un questionnaire, d'une durée de 10 à 15 minutes. Les questions porteront sur votre état de santé en général, les médicaments et vitamines que vous prenez ou avez pris avant de devenir enceinte ainsi que sur vos habitudes de vie.



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant
Pour l'avenir des enfants



BIENFAITS POTENTIELS

Vous ne retirerez aucun avantage direct en participant à cette recherche. Toutefois, la réalisation de cette étude permettra de mieux connaître les habitudes de consommation de l'acide folique chez les femmes enceintes et d'émettre des recommandations afin que l'information provenant des nouvelles lignes directrices soit mieux transmise dans le futur. Vous pourrez également bénéficier, dans l'éventualité d'une prochaine grossesse, d'une meilleure transmission de cette information.

RISQUES POTENTIELS

Il n'y a aucun risque potentiel associé à cette étude. Le seul inconvénient, s'il en est, sera de consacrer quelques minutes de votre temps pour compléter le questionnaire. Si vous désirez obtenir plus d'informations sur l'acide folique, nous vous invitons à en discuter avec votre obstétricien ou votre professionnel de la santé.

CONFIDENTIALITÉ DES QUESTIONNAIRES

Aucun renseignements pouvant servir à vous identifier ne seront récoltés dans les questionnaires. Un numéro séquentiel vous sera assigné afin de pouvoir appairer votre formulaire de consentement et votre questionnaire. Tous les renseignements obtenus sur vous dans le cadre de ce projet de recherche seront confidentiels, à moins d'une autorisation de votre part ou d'une exception de la loi. Pour ce faire, ces renseignements seront mis sous clé. Les formulaires de consentement ainsi que les questionnaires seront conservés pendant 3 ans (2 années après la fin de la recherche), sous la responsabilité d'Anick Bérard au CHU Sainte-Justine.

Cependant, aux fins de vérifier le bon déroulement de la recherche et d'assurer votre protection, il est possible qu'un délégué du comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine consulte les questionnaires de recherche.

Par ailleurs, les résultats de cette recherche pourront être publiés ou communiqués dans un congrès scientifique mais aucune information pouvant vous identifier ne sera alors dévoilée.

À des fins de protection, le Ministère de la santé et des services sociaux pourrait avoir accès à votre nom et prénom ainsi que la date où vous avez rempli le questionnaire et ce jusqu'à un an après la fin de projet.

RESPONSABILITÉ DES CHERCHEURS

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs et le promoteur de leur responsabilité légale et professionnelle.



Equipe de recherche du Dr Anick Béard
Médicaments, grossesse et allaitement



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant
Pour l'avenir des enfants

Université de
Montréal



PARTICIPATION VOLONTAIRE/ DROIT D'ABANDONNER L'ÉTUDE

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à tout moment en faisant connaître votre décision à l'équipe de recherche d'Anick Béard, Ph.D. Votre refus de participer à l'étude ou de vous y soustraire n'entraînera pour vous aucune conséquence défavorable.

INFORMATIONS ADDITIONNELLES

Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant ce projet, contactez :

Odile Sheehy, Coordonnatrice de recherche tél : (514) 345-4931 poste : 3253
Alexandrine Pelletier, Assistante de recherche tél : (514) 345-4931 poste : 3532

N.B. Pour tout renseignement sur vos droits à titre de participante à ce projet de recherche, vous pouvez contacter le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHU Sainte-Justine au (514) 345-4749.

CONSENTEMENT

J'ai lu ce formulaire de consentement, j'en ai compris le contenu et j'accepte librement de participer à l'étude aux conditions exposées dans ce document.

Numéro d'étude de la participante : _____

Nom de la participante (Lettres moulées): _____

Signature de la participante : _____

Date : _____

ENGAGEMENT DE LA PERSONNE AYANT OBTENU LE CONSENTEMENT

J'ai expliqué à la participante tous les aspects pertinents de la recherche et j'ai répondu aux questions qu'elle m'a posées. Je lui ai indiqué que la participation au projet de recherche est libre et volontaire et que la participation peut être cessée en tout temps.

Nom de la personne qui a obtenu
le consentement (Lettres moulées) : _____

Signature: _____

Date : _____

Annexe II : Questionnaire auto-administré remis aux femmes pour l'étude 1



QUESTIONNAIRE Étude-pilote acide folique avant et en début de grossesse

Date : _____ j/j/mm/aaaa

Numéro d'étude : _____

- 1) Quel est votre âge? _____
- 2) Quelle est votre taille ? _____ (cm pouces)
- 3) Quel était votre poids avant le début de votre grossesse ? _____ (kg lbs)
- 4) Quelle est la date de la première journée de vos dernières menstruations? _____
- 5) Quelle est votre date prévue d'accouchement? _____ j/j/mm/aaaa
- 6) S'agit-il d'une grossesse planifiée? Oui Non
 - a) Si oui, avez-vous été suivie en clinique de fertilité? Oui Non
- 7) Est-ce votre première grossesse ? Oui Non
 - a) Si non :
 - Nombre de grossesses menées à terme? _____
 - Prématurées? _____ Combien de semaine ? _____
 - Nombre de fausses couches? _____
 - Nombre de grossesses interrompues de façon volontaire? _____
 - Raison : _____
- 8) Souffrez-vous d'un ou de plusieurs des problèmes de santé suivants?
 - Diabète Type 1 (insuline) Type 2 (antidiabétiques oraux)
 - Épilepsie
 - Anémie
 - Autre spécifiez : _____
 - Non, aucun de ses problèmes de santé
 - a) Si oui, prenez-vous des médicaments prescrits pour votre ou vos problème(s) de santé ? Spécifiez : _____



Équipe de recherche du Dr André Béland
Médicaments, grossesse et allaitement



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire pour enfants

Pour l'amour des enfants



Université de Montréal

QUESTIONNAIRE

Étude-pilote acide folique avant et au début de grossesse

- 9) Avant votre grossesse, preniez-vous des médicaments, autres que ceux mentionnés précédemment, de façon régulière ou au besoin (médicament sur ordonnance, en vente libre ou produits naturels)?

Oui Non

- a) Si oui, lesquels?

S'il s'agit de votre première grossesse, allez directement à la question 12.

- 10) Avez-vous déjà donné naissance à un enfant atteint d'une anomalie du tube neural (spina bifida, anencéphalie, méningomyélocèle, méningocèle) ?

Oui Non Je ne sais pas

Si oui, de quelle maladie s'agit-il exactement ? _____

- 11) Avez-vous donné naissance à un enfant atteint d'une autre anomalie congénitale ?

Oui Non Je ne sais pas

Si oui, de quelle anomalie congénitale s'agit-il exactement ? _____

- 12) Y a-t-il des membres de votre famille qui sont ou ont été atteints d'une anomalie du tube neural?

Oui Non Je ne sais pas

a) Si oui, quel est son lien de parenté avec vous? _____

b) Si oui, de quelle maladie s'agit-il exactement? _____

- 13) Savez-vous qu'il est important de prendre de l'acide folique ? Oui Non

- 14) Prenez-vous ou avez-vous pris avant le début de votre grossesse des multivitamines contenant de l'acide folique ou un supplément d'acide folique seul ?

Oui (continuez à la question suivante) Non (passez à la question 18)



Équipe de recherche du Dr André Minard
Allaitement, grossesse et allaitement



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire saint-justin

Pour l'enfant des enfants



QUESTIONNAIRE

Étude-pilote acide folique avant et en début de grossesse

Avant le début de votre grossesse :

Non

Acide folique seul

0,4 mg ou 1 mg ou 5 mg par comprimé

Combien de mois d'utilisation avant de devenir enceinte _____

Combien de comprimés par jour _____

Multivitamines, spécifiez :

Centrum®

Centrum Materna®

Pregvit®

Pregvit-5®

Autre(s), spécifiez : _____

Combien de mois d'utilisation avant de devenir enceinte _____

Combien de comprimés par jour _____

Prenez-vous des multivitamines ou de l'acide folique présentement?

Oui

Acide folique 0,4 mg 1 mg 5 mg par comprimé

Centrum®

Centrum Materna®

Pregvit®

Pregvit-5®

Autre(s), spécifiez : _____

Non

Quand avez-vous arrêté ? _____

Pourquoi avez-vous arrêté?

15) Pourquoi avez-vous décidé de prendre de l'acide folique? _____

QUESTIONNAIRE
Étude-pilote acide folique avant et en début de grossesse



16) Où avez-vous obtenu votre information sur l'acide folique?

- Professionnel de la santé
- Média d'information (télévision, magazines, radio, journaux, internet)
- Ami(e), membre de la famille
- Autre(s), spécifiez : _____

17) Quel serait, d'après-vous, le meilleur moyen pour transmettre de l'information sur l'acide folique aux femmes qui désirent avoir des enfants (ex : publicité, professionnels de la santé, etc.)? _____

18) Avant de devenir enceinte avez-vous consommé des boissons contenant de la caféine comme le café, le thé, le cola (par exemple, Coca-Cola ®, Pepsi ®, etc)?

- Non
- Oui

Combien de tasses / verres par semaine environ? _____ tasses/verres

19) Depuis le début de votre grossesse avez-vous consommé des boissons contenant de la caféine?

- Non
- Oui

Combien de tasses / verres par semaine environ? _____ tasses/verres

20) Avez-vous fumé (cigarettes, cigares) avant et/ou depuis le début de cette grossesse?

a) Avez-vous fumé avant le début de cette grossesse?

- Non
- Oui, régulièrement
 - Je fumais chaque jour. En moyenne, je fumais _____ cigarettes/jour
 - Je fumais chaque semaine. En moyenne, je fumais _____ cigarettes/semaine
- Oui, occasionnellement

QUESTIONNAIRE

Étude-pilote acide folique avant et en début de grossesse



Équipe de recherche du Dr André Béland
Médicaments, grossesse et allaitement



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire pour enfants

Pour l'honneur des enfants



Université
de Montréal

b) Fumez-vous présentement?

- Non
- Oui, mais j'ai arrêté lorsque je suis devenue enceinte
- Oui, je fume durant ma grossesse
 - Je fume régulièrement
 - Je fume chaque jour
En moyenne, je fume _____ cigarettes/jour
 - Je fume chaque semaine
En moyenne, je fume _____ cigarettes/semaine
- Je fume occasionnellement

21) Avez-vous consommé des boissons alcoolisées ?

Avant votre grossesse?

- Non
- Oui Bière Vin Spiritueux
- Si oui, occasionnellement
- Si oui, régulièrement; En moyenne, combien de verres par semaine ? _____ Bières
_____ Vin
_____ Spiritueux

Depuis le début de votre grossesse?

- Non
- Oui Bière Vin Spiritueux
- Si oui, occasionnellement
- Si oui, régulièrement; En moyenne, combien de verres par semaine ? _____ Bières
_____ Vin
_____ Spiritueux

22) Avez-vous consommé des drogues illicites?

Durant l'année précédant votre grossesse?

- Non
- Oui
 - Si oui: Drogues « Douces » (ex. pot/marijuana)
 - Drogues « Dures » (ex. cocaïne, héroïne, ...)
 - Si oui: Occasionnellement
 - Régulièrement

Si oui: En moyenne, combien de fois par mois ? _____ fois.

QUESTIONNAIRE

Étude-pilote acide folique avant et en début de grossesse



medications
pregnancy lactation

Équipe de recherche du Dr André Béland
Allaitement, grossesse et allaitement



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire pédiatrique

Pour l'honneur des enfants



Université
de Montréal

Depuis le début de votre grossesse?

- Non
 Oui
- Si oui: Drogues « Douces » (ex. pot/marijuana)
 Drogues « Dures » (ex. cocaïne, héroïne, ...)
Si oui: Occasionnellement
 Régulièrement

Si oui: En moyenne, combien de fois par mois ? _____ fois.

23) Quelle est votre pays de naissance? _____

24) Vous voyez-vous comme ?

- Caucasienne/Blanche Hispanique
 Noire Aborigène ou Premières Nations ou Autochtone
 Asiatique Autres. SVP, spécifiez: _____

25) Avez-vous des origines parmi les groupes ethniques suivants ? :

- Sikh Celtique Chinoise du Nord Non Je ne sais pas

26) Quel est le dernier niveau scolaire que vous avez terminé ?

- Primaire Secondaire Collégial
 Universitaire 1^{er} cycle
 Universitaire 2^e cycle
 Universitaire 3^e cycle

27) Quel est votre état civil ?

- Célibataire Mariée Conjoint de fait
 Divorcée Séparée Veuve

QUESTIONNAIRE

Étude-pilote acide folique avant et en début de grossesse



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire néonatal

Pour l'honneur des enfants



Université de Montréal

28) Quel est votre revenu familial annuel brut ?

- Moins que 20 000\$
- Entre 20 000 et 39 999\$
- Entre 40 000 et 59 999\$
- Entre 60 000 et 100 000\$
- Plus de 100 000\$

Vous avez maintenant terminé. Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire. Nous vous assurons que ces données resteront confidentielles. Si vous avez des questions concernant le questionnaire, n'hésitez pas à demander de l'aide à l'investigateur et pour vos questions concernant l'acide folique parlez-en à votre obstétricien.

