

Prévention des Anomalies de Fermeture du Tube Neural (Spina Bifida) : Mettre en œuvre les moyens efficaces

Le tube neural résulte de l'union des deux berges de la gouttière neurale. Cette étape cruciale de l'embryogénèse donne naissance au cerveau et à la moelle épinière. Le tube neural fermé induit parallèlement le développement des structures osseuses, crâne et colonne vertébrale¹. Des perturbations de ce processus peuvent entraîner des malformations responsables d'avortements spontanés, de décès à la naissance (anencéphalie) ou de handicaps sévères (spina bifida notamment, caractérisée à divers degrés par hydrocéphalie, paraplégie, incontinence vésicale et fécale, problèmes orthopédiques ou infectieux, allergie au latex).

La prise en charge est lourde, implique d'intervenir chirurgicalement, dès la naissance, voire in utero^{1,2,3,4}. On sait depuis près d'une quinzaine d'années que beaucoup de ces anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) peuvent être évitées. Malheureusement, faute d'information appropriée envers les professionnels de santé et surtout le Grand Public, notre système de santé renvoie, en quelque sorte, la gestion d'un important problème de santé publique à l'ultime alternative individuelle entre le recours à l'interruption médicale de grossesse et la perspective d'une naissance d'enfant handicapé^{1,2,3}.

Les questions suivantes permettent de caler les aspects essentiels de ce sujet, et constituent un test préalable d'autoévaluation des connaissances et pratiques :

1. **Comparativement, par exemple, à celle de la mucoviscidose, la fréquence des AFTN est, chez nous :**
 plus faible similaire plus élevée
2. **Les AFTN touchent majoritairement des femmes à risques particuliers :**
 vrai faux ne sait pas
3. **Les malformations se constituent au cours du :**
 1^{er} mois 3^{ème} mois 6^{ème} mois de grossesse
4. **Elles peuvent être détectées à partir de la :**
 12^{ème} semaine 22^{ème} semaine d'aménorrhée
5. **Le mécanisme de survenue d'AFTN met en jeu des facteurs**
 environnementaux génétiques immunitaires
6. **Une efficacité satisfaisante de l'acide folique en prévention primaire des AFTN a été établie :**
 0,1 mg à 0,5 mg/j du début à la fin de la grossesse
 0,4 mg à 1 mg/j au cours du 1^{er} trimestre
 0,4 mg à 5 mg/j avant la conception et pendant les 2 premiers mois
 0,2 mg/j en continu, indépendamment d'un état déclaré ou éventuel de grossesse
7. **Les effets indésirables ou toxiques connus de l'acide folique sont :**
 fréquents rares
 graves sans conséquences notables
8. **Le statut biologique requis en folates pour la prévention en début de grossesse peut être obtenu par :**
 une alimentation naturelle adaptée
 la consommation d'aliments industriellement enrichis
 la prise de médicaments
9. **L'efficacité de l'acide folique dans la prévention des AFTN est établie depuis 1992.**
Par quels types de programmes de sensibilisation avez-vous été touchés dans votre pratique ?
 Revues Programmes de Santé Publique FMC Visite Médicale Médias Grand Public
10. **En définitive, le risque d'AFTN paraît aujourd'hui correctement évité en France**
 oui non ne sait pas

7. Les effets indésirables ou toxiques connus de l'acide folique sont :

- fréquents rares
 graves sans conséquences notables

Les effets indésirables de l'acide folique sont rares et minimes. On peut observer des hypersensibilités individuelles à l'acide folique. La vitamine ne semble pas favoriser la prise de poids pendant la grossesse. La fertilité pourrait être augmentée, mais le risque d'augmentation de grossesses multiples n'est pas établi. Il n'a pas été observé de différences d'effets sur le développement statur pondéral, mental ni comportemental des enfants nés de mères supplémentées^{1,2,7}.

Une étude de mortalité effectuée en 2002 dans une cohorte de femmes ayant participé à un essai clinique en 1966-1967, soulève un doute quant à l'augmentation ultérieure du risque de cancer du sein chez celles ayant pris à l'époque 0,2 ou 5 mg/j d'acide folique en périconceptionnel (différence statistique non significative)¹¹.

Bien plus de données, de plus haut niveau statistique de preuves, plaident en revanche pour un effet protecteur de l'acide folique sur la survenue de certains cancers ou d'événements cardiovasculaires. La prévention périconceptionnelle par l'acide folique semble également réduire le risque d'autres malformations (cardiaques, fentes palatines)¹².

Reste l'éventualité de masquer par l'acide folique les signes d'alerte de l'instauration d'une anémie de Biermer. Cependant, cette pathologie est très rare dans la population visée et répond bien au traitement par la vitamine B 12^{1,2,7}. C'est ceci qui sous-tend les objections des adversaires de la fortification.

Pour autant, aucun signal d'augmentation de cas de ce type n'a été noté dans les pays qui y recourent⁷.

8. Le statut biologique requis en folates en début de grossesse peut être obtenu par :

- une alimentation naturelle adaptée
 la consommation d'aliments industriellement enrichis
 la prise de médicaments

La nourriture courante ne couvre pas suffisamment les apports nécessaires en folates. Même en consommant les aliments les plus riches (légumes à feuilles - de *folia*, d'où folique - foie, céréales, levure de bière), la quantité ingérée dépasse rarement 0,2 mg/j^{1,2,11}. Qui plus est, sous la forme de folates naturels, la biodisponibilité est diminuée d'environ 50 % par rapport à l'acide folique de synthèse.

Certains pays utilisent la voie de la fortification alimentaire : certains produits de consommation courante sont enrichis de façon à procurer un supplément d'apport de l'ordre de 0,2 mg/j (Etats-Unis : farine, pain, pâtes, riz, céréales de petit déjeuner depuis 1995 ; Australie, Nouvelle-Zélande 1995 ; Canada, 1996 ; Chili, 2000).

En septembre 2003, il avait été recensé 38 pays ayant mis en œuvre ou programmé la fortification de l'alimentation en acide folique. Aucun dans l'Union Européenne, mais elle a été initiée depuis en Espagne, Portugal, Autriche, Irlande.

Devant le peu d'effet de l'incitation à la supplémentation volontaire en acide folique, plusieurs systèmes de santé considèrent actuellement l'avantage de la fortification avec plus d'intérêt : Royaume-Uni, Allemagne, Suisse^{2,13}.

9. L'efficacité de l'acide folique dans la prévention des AFTN est établie depuis 1992. Par quels types de programmes de sensibilisation avez-vous été touchés dans votre pratique ?

- Revues Programmes de Santé Publique FMC
 Visite Médicale Médias Grand Public
 potentiellement tous ; effectivement ??

► La France, malgré le poids du secteur agro-alimentaire, ne semble pas étudier l'éventualité d'autoriser la fortification alimentaire, et encore moins de la rendre obligatoire.

La supplémentation médicamenteuse est recommandée. Promue par la Société Française de Pédiatrie depuis 1995, puis par le Collège de Gynécologie Obstétrique en 1997, il faut attendre janvier 2000 pour en trouver une vague trace dans une brochure ministérielle intitulée "Bien se nourrir au féminin".

Le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité finira par émettre... un communiqué de presse en août 2000¹⁴.

L'Académie Nationale de Médecine a adopté, le 14 mars 2006, le rapport "Prévention des risques pour l'enfant à naître : Nécessité d'une information bien avant la grossesse". Il semble se limiter aux situations à risques en évoquant *le principe d'une supplémentation systématique en folates au cours de la grossesse, de façon à assurer un apport d'au moins 4 mg (?) de folates par jour*. En retenant 6 recommandations spécifiques, l'Académie se contente "d'insister sur la nécessité de prendre en temps voulu toutes les mesures qui corrigent efficacement les comportements à risques et qui préviennent les risques infectieux et les troubles métaboliques", dont la 5^{ème} s'exprime en 3 mots : "supplémentation en folates", sans autre précision.

L'Académie ajoute une recommandation générale consistant à "offrir dès l'adolescence une information précise mais adaptée à tous les publics en mettant à disposition, par exemple, des brochures distribuées, et expliquées par les professionnels de santé en contact avec la population"¹⁵.

► D'après deux enquêtes réalisées en région parisienne en 1995 et 1999, respectivement auprès de 733 et 735 femmes venant d'accoucher, seulement 0,4 % puis 1,5 % avaient pris de l'acide folique pour réduire le risque de survenue de malformations du tube neural, sans précision sur le degré de respect du schéma recommandé (doses, timing)^{16,17}.

Un sondage effectué auprès de 44 femmes en suite de couches à la maternité du CHU Hôtel-Dieu de Rennes (35) en 2001, constatait que les 4 qui avaient la notion d'un lien entre acide folique et AFTN le savaient en raison, soit d'études de santé, soit de l'existence d'un cas de spina bifida dans leur entourage, soit d'un antécédent de fausse couche. Sur les 11 qui avaient planifié leur grossesse et consulté un médecin généraliste ou un gynécologue à cet effet, une seule avait bénéficié d'une prescription d'acide folique (à la dose de 0,1 mg/j).

Renouvelé dans les mêmes conditions en 2005, le sondage montre une progression dans la perception du lien entre acide folique et AFTN (21 sur 59), mais 4 seulement déclarent avoir suivi une prévention conforme aux recommandations, sur 52 qui avaient programmé leur grossesse, parmi lesquelles 18 avaient consulté à ce sujet (Ludivine Bourdin, données internes non publiées). Sans doute l'accomplissement d'actions de sensibilisation locales dans les 12 mois précédents n'est-elle pas étrangère à ce progrès, somme toute bien relatif. Après information, 89 % se déclaraient prêtes à suivre cette prévention à l'avenir.

En 2001, l'enquête avait été effectuée concomitamment auprès de 68 médecins généralistes, 34 gynécologues-obstétriciens et 24 sages-femmes exerçant en Bretagne.

Critère	Médecins Généralistes sur 24 réponses (35 %)	Gynéco-Obstétriciens sur 19 réponses (56 %)	Sages-Femmes sur 12 réponses (50 %)
S'estiment informés	25 %	100 %	75 %
Se souviennent de la diffusion de la brochure "Bien se nourrir au féminin" l'année précédente	0 %	47 %	25 %
Ont été confrontés à un ou des cas d'AFTN dans leur pratique	16 %	47 %	25 %
Estiment connaître les recommandations (et les appliquent de façon conforme)			
Prévention I	9 % (0 %)	58 % (10 %)	8 % (0 %)
Prévention II	22 % (13 %)	100 % (58 %)	8 % (0 %)

Une autre enquête a été réalisée entre janvier et mai 2005 auprès de femmes venant d'accoucher sans complications à la maternité du Centre Hospitalier Bretagne-Atlantique à Vannes (56) ¹ : 314 questionnaires ont pu être exploités. La grossesse était planifiée dans 61 % des cas. Parmi elles, trente femmes ont pris de l'acide folique en prévention, dont deux appartenant à une catégorie à risque (antécédent de spina bifida, ou traitement anti-épileptique).

Sur l'ensemble des femmes interrogées, seulement 3 femmes à risque ont reçu une prévention, et au moins 14 n'en ont pas bénéficié. Au total, 3,8 % au plus des femmes ont suivi un schéma préventif conforme en dose, timing et durée, alors, qu'une fois informées, près de 80 % de celles n'ayant pas eu cette chance y auraient adhéré.

➤ L'efficacité constatée de la prévention est variable selon les pays et les méthodes de mise en œuvre employées ^{7,11}.

Pays	Méthodes	Critère
Chine du Nord 1999	Campagnes Grand Public	Incidence AFTN : - 79 %
Chine du Sud 1999	conseillant supplémentation	Incidence AFTN : - 41 %
Irlande 1996-2002	Etude observationnelle après campagnes d'information supplémentation	23 % des femmes enceintes ont pris de l'Acide Folique en préventif
Pays-Bas 2005	Etude observationnelle après campagnes d'information supplémentation	40 % des femmes enceintes ont pris de l'Acide Folique en préventif
Royaume-Uni 2005	Etude observationnelle après campagnes d'information supplémentation	48 % des femmes enceintes ont pris de l'Acide Folique en préventif
20 pays 1992 à 2001	Etude observationnelle après campagnes d'information supplémentation	Entre 0,5 % et 52 % des femmes enceintes ont pris de l'Acide Folique en préventif
Europe	Registre Eurocat : évolution entre 1989 – 1991 et 1999 – 2001	Pas de baisse substantielle de la prévalence des AFTN indépendamment du fait que des programmes de sensibilisation aient été déployés ou non avant 1999
Royaume-Uni + Irlande Caroline du Sud (USA) 1998	Registres	Incidence AFTN : - 30 %
Western Australia 1999	Fortification	Incidence AFTN : - 29 %
USA, Canada, Chili	Fortification	Incidence AFTN : - 32 à - 78 %
France 1995 - 2006	Brochures et rapports officiels	Pas de données retrouvées

On n'atteint pas souvent le niveau de progrès obtenu dans les études prospectives (- 70 %). Validité des méthodes et fiabilité des données interviennent forcément, ainsi que probablement l'adéquation des apports. Mais ceci signe surtout la complexité et la difficulté d'appropriation des recommandations ou l'adhésion effective aux messages promotionnels.

Leur simple publication et diffusion passives comme en France est sans doute pratiquement inopérante.

➤ A ce titre, la fortification de l'alimentation est probablement la méthode représentant le meilleur compromis. La supplémentation en acide folique des contraceptifs oraux est une autre voie porteuse, non pratiquée jusqu'à présent, mais qui pourrait conférer à une grande majorité de la population-cible le statut préconceptionnel requis en folates.

Une éducation et une promotion intensives sont indispensables. Certains pays lancent des campagnes fortement médiatisées, à grand renfort de participation de stars du show-biz ou du monde sportif. En Oklahoma, chaque 17 février et 17 mars, des spots de sensibilisation sont diffusés, associant les vœux de bonheur, et les couleurs rose et verte de la St Valentin et de la St Patrick, à l'importance de "prendre l'acide folique à cœur" ¹. L'information devrait être systématisée en mettant à profit l'opportunité de situations propices, correspondant à l'expression d'une intention de conception : procréation médicalement assistée, retrait de stérilet, arrêt de pilule (aux Pays-Bas, un message est apposé sur les conditionnements de contraceptifs) ^{1,2}.

Des campagnes intensives et voyantes de sensibilisation sont indispensables et (les seules) efficaces. En Angleterre, la proportion de femmes prenant une supplémentation appropriée dès avant la conception est passée de moins de 2 % en 1993, à 18 % en 1994, puis 31 % en 1996. Entre 1992 et 1998, le taux d'AFTN a baissé de 30 %.

Les faibles enjeux commerciaux du marché pharmaceutique de l'acide folique n'incitent pas les laboratoires à en faire la promotion (à 10 – 12 € la cure préventive, le marché des 800 000 naissances françaises vaut moins de 10 millions d'euros).

Le programme de visite médicale indépendante Infoproximé mis en œuvre par le CRIM entre 2003 et 2005, a sensibilisé 150 médecins généralistes de Bretagne, à leur cabinet, sur le sujet en avril-mai 2004. Des dépliants et affichettes destinés au Grand Public leur ont été remis, ainsi qu'aux pharmaciens de leur secteur d'exercice. Partant d'un niveau initial mesuré d'application des recommandations pour 2 à 5 % des grossesses selon les indicateurs employés, la progression à 6 mois fut de + 174 % à 237 % pour les médecins démarchés, contre + 22 % à + 67 % pour les médecins témoins, le taux de grossesses jugées correctement prévenues approchant 13 % contre 7,7 % (données de prescription, source URCAM). Voir page 6.

La supériorité d'efficacité de la méthode est nette comparativement à d'autres modes de dissémination des recommandations (Indicateur : nombre de boîtes d'acide folique prescrites et délivrées au moins un mois avant et 2 mois après l'établissement des grossesses).

Médecins Généralistes visités par Infoproximé	+ 237 %
Gynéco-obstétriciens informés par envoi postal du dépliant Infoproximé	+ 150 %
Gynéco-obstétriciens non informés par Infoproximé	+ 42 %
Médecins généralistes non visités par Infoproximé	+ 22 %

Quelques pharmaciens d'officine de la région continuent de relayer la sensibilisation auprès de la population visée : 1 à 2 contacts ciblés par jour à l'occasion de délivrance de contraceptifs avec apposition d'un flyer, information des médecins du secteur, ... La prescription d'acide folique a doublé sur une période de 6 mois (Programme PharmaKer 2006, communication personnelle).

Le programme Infoproximé destiné aux professionnels de santé a également suscité une campagne d'affichage Grand Public, en cours de lancement sur la région Bretagne, promue par l'association Spina Bifida Breizh (Dr Journel, CHBA Vannes). Voir page 6.

10. En définitive, le risque d'AFTN paraît aujourd'hui correctement évité en France

oui non (peut nettement mieux faire...) ne sait pas

L'intérêt de l'utilisation périconceptionnelle de l'acide folique est établi et capital (- 70 %) dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, qui grèvent lourdement les chances de l'enfant de naître en bonne santé.

Le schéma posologique actuellement préconisé est :

0,4 mg/j, au moins 1 mois avant la conception puis pendant les 2 premiers mois de grossesse
(5 mg en cas de prévention de récurrence, d'antécédent familial ou de traitement antiépileptique).

Le message est difficile à faire passer auprès de la population concernée, et à appliquer en pratique, principalement en raison du fait qu'à peine une grossesse sur deux est planifiée, ou que l'intention n'en est pas communiquée.

Tous les systèmes de santé qui s'y sont employés activement ont obtenu des résultats positifs qui continuent de progresser depuis plus de 10 ans⁷.

L'intégration effective de la recommandation dans la réalité passe préférentiellement par la fortification alimentaire, dont le coût aux USA est de 1 cent par personne par an, ou 1 000 \$ pour éviter une AFTN⁹.

La supplémentation médicamenteuse est moins simple à répandre. La clé de son succès réside dans la mise en œuvre de méthodes d'information percutantes et créatives.

Fin 2006, hormis quelques initiatives locales limitées, le système français n'en est encore qu'à noyer elliptiquement le message sous des slogans du genre "*manger, bouger*", ou à glisser des notions

inexactes dans des rapports académiques que personne, par chance, ne lit.

Le tout frais 2^{ème} Programme National Nutrition Santé 2006-2010 reprend, à peu de choses près, le même vœu pieux que dans le sabir de son plan 2001-2005, qui annonçait un calendrier de déploiement de la supplémentation à partir de 2002¹⁸.

Rappelons qu'il aura déjà fallu attendre 2003 pour voir l'acide folique admis au remboursement (65 %) par la Sécurité Sociale dans cette indication. Le médicament peut également être délivré sans ordonnance.

Le site PNNS promeut des "repères de consommation" de légumes à feuilles : épinards, cresson, chicorée, pissenlit et autres salades..., et indique un autre timing de supplémentation (8 semaines avant et 4 semaines après la conception), qui la rend encore plus improbable.

Quant aux moyens retenus pour vulgariser l'information dans les cinq années à venir (dont la première s'achève déjà), ils sont d'une irresponsable inconséquence :

- mesure générale d'augmentation de la consommation des fruits et légumes (louable à tous points de vue, mais notablement inefficace).
- diffusion de la plaquette PNNS sur les folates (autosatisfecit, 500 000 brochures-bouteilles à la mer).
- formation des professionnels de santé (probablement selon les modalités classiques les plus inefficaces).
- supplémentation systématique (avec des doses adéquates) des femmes consultant pour un désir de grossesse (qu'est-ce qu'elles attendent pour se manifester ?) ou en tout début de grossesse (trop tard !).

Michel Le Duff

BIBLIOGRAPHIE

1. G. DE BOUTEILLER-BABEAU.
Prévention primaire des malformations du tube neural par la supplémentation en acide folique : étude en maternité à Vannes en 2005.
Thèse de Médecine, Rennes 2006.
2. M. BERTHOIS.
Prévention des malformations du tube neural par la prise d'acide folique en périconceptionnel ; politiques de santé publique.
Thèse de Pharmacie, Rennes 2002.
3. Programme Infoproximé.
CRIM, URCAM, URML Bretagne, Phase pilote 2003 – 2005.
4. L.E. MITCHELL et al.
Spina Bifida;
Lancet 2004 ; 364 : 1885-95.
5. P.N. KIRKE et al.
Impact of the MTHFR 677 T polymorphism on risk of neural tube defects : case control study.
BMJ 2004 ; 328 : 1535-6.
6. S. P. ROTHENBERG et al.
Autoantibodies against Folate Receptors in Women with a Pregnancy Complicated by a Neural-Tube Defect.
N Engl J Med 2004 ; 350 : 134-42.
7. M. EICHHOLZER et al.
Folic acid : a public-health challenge.
Lancet 2006 ; 367 : 1352-61.
8. N-J WALD et al.
Quantifying the effect of folic acid.
Lancet 2001 ; 358 : 2069-73.
9. N-J WALD.
Folic Acid and the Prevention of Neural – Tube Defects
N. Engl J Med 2004 ; 350 : 101-3.
10. A.E. CZEIZEL.
Folic Acid : a public health challenge (correspondence)
Lancet 2006 ; 367 : 2056.
11. D. CHARLES et al.
Taking folate in pregnancy and risk of maternal breastcancer.
BMJ 2004 ; 329 : 1375-6.
12. G.P. OAKLEY, J.S. MANDEL.
Folic acid fortification remains an urgent health priority (commentary).
BMJ 2004 ; 329 : 1376.
13. A.E. CZEIZEL
Folic Acid in the Prevention of Neural Tube Defects.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995 ; 20 : 4-16.
14. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.
Communiqué de presse : Prévention des anomalies de fermeture du tube neural.
31 août 2000 http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/31_000831.htm
15. C. DREUX, G. CREPIN.
Rapport : Prévention des risques pour l'enfant à naître : Nécessité d'une information bien avant la grossesse.
Académie Nationale de Médecine. 14 mars 2006
http://www.academie-medecine.fr/upload/base/rapports_268_fichier_lie.rtf
16. C. DE VIGAN et al.
Prévention de l'anencéphalie et du spina bifida par l'acide folique : situation parisienne.
Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 1996 ; 15 : 69-71.
17. S. DEHE et al.
Prévention des anomalies de fermeture du tube neural par supplémentation périconceptionnelle en acide folique : situation à Paris en 1999.
Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 2000 ; 21 : 87-9.
Ministère de la Santé et des Solidarités.
18. Ministère de la Santé et des Solidarités.
Deuxième programme national nutrition santé 2006-2010. Septembre 2006
http://www.mangerbouger.fr/upgrade_flash/upgrade_flash.html

Désir d'enfant : Penser à l'acide folique (vitamine B9)



Pris au moins 1 mois avant la conception du bébé, et poursuivi pendant les 2 premiers mois de grossesse, l'acide folique réduit fortement le risque de certaines malformations rares, mais graves, comme le spina bifida.

Il est sans danger et peut éviter la naissance d'un bébé handicapé ou d'avoir à envisager une interruption de grossesse.

*Pensez-y avant :
Informez-vous auprès de votre
médecin ou de votre pharmacien.*



2, Rue de l'Hôtel-Dieu
CS 26419
35064 Rennes Cedex

Dessin reproduit avec l'aimable autorisation
de Spina Bifida Association of America

A yellow poster with a large black number '9' containing a blue silhouette of a fetus. Above the number, the text 'PENSEZ-Y AVANT' is written in blue. Below the number, the text 'LA VITAMINE B9 PRISE DEUX MOIS AVANT LA GROSSESSE DIMINUE DE 70% LE RISQUE D'UNE MALFORMATION DU FŒTUS ET DONC DES AVORTEMENTS THÉRAPEUTIQUES QUI EN DÉCOULENT PARLEZ-EN A VOTRE MÉDECIN' is written in red.

**PENSEZ-Y
AVANT**

**LA VITAMINE B9 PRISE DEUX MOIS
AVANT LA GROSSESSE DIMINUE DE 70%
LE RISQUE D'UNE MALFORMATION
DU FŒTUS ET DONC DES AVORTEMENTS
THÉRAPEUTIQUES QUI EN DÉCOULENT
PARLEZ-EN A VOTRE MÉDECIN**