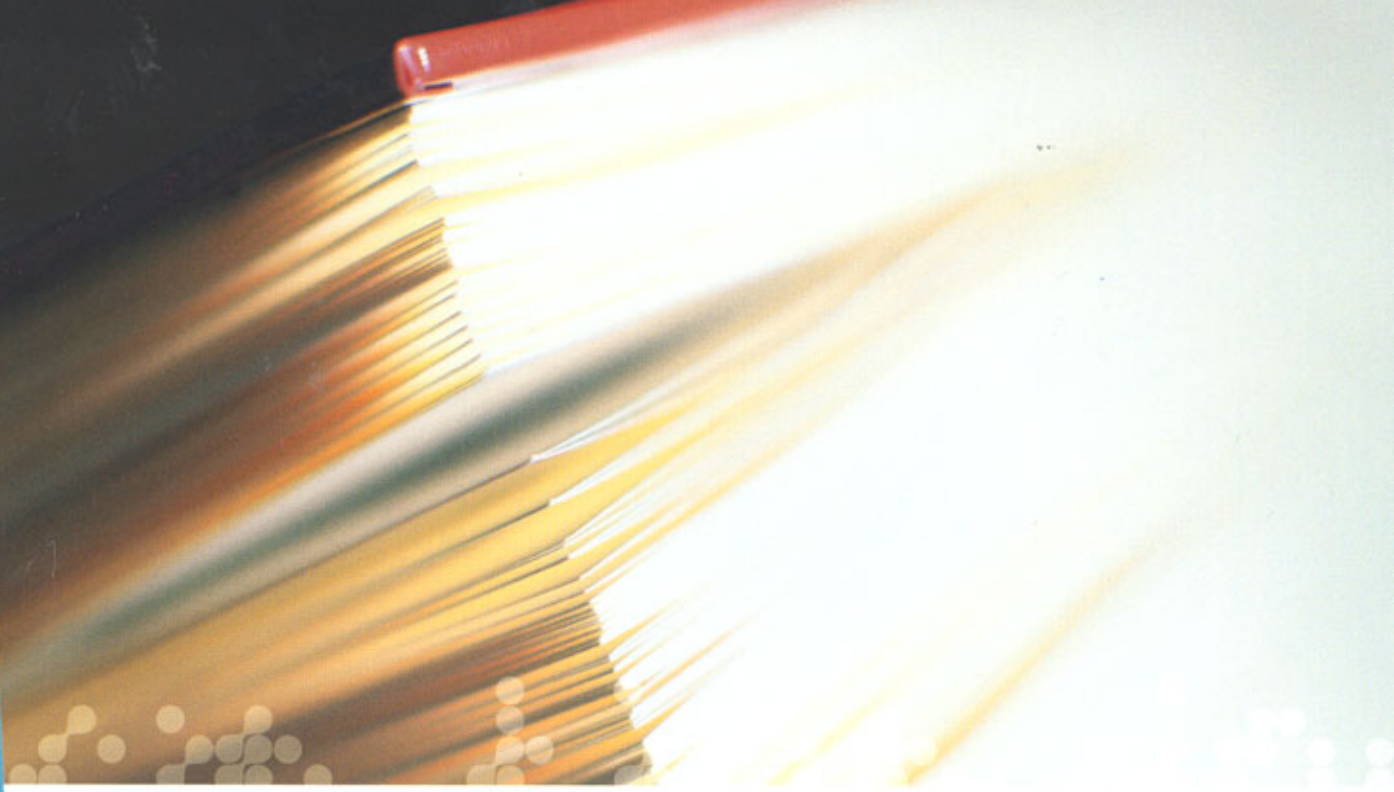




information



formation



recherche



coopération
internationale

IMPACT DE LA POLITIQUE D'ENRICHISSEMENT DES FARINES PAR L'ACIDE FOLIQUE SUR LA FRÉQUENCE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES AU QUÉBEC

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

IMPACT DE LA POLITIQUE D'ENRICHISSEMENT DES FARINES PAR L'ACIDE FOLIQUE SUR LA FRÉQUENCE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES AU QUÉBEC

DIRECTION DES RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

MARS 2007

AUTEURS

Philippe De Wals, M.D., Ph. D.

Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Unité de recherche en santé des populations, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec

Institut national de santé publique du Québec

Fassiatou Tairou, M. Sc.

Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

COLLABORATEURS

Manale Ouakki, M. Sc.

Unité de recherche en santé des populations, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec

Martine Six

Unité de recherche en santé des populations, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec

REMERCIEMENTS

L'étude a été réalisée grâce à une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (MOP-57904) et au support logistique de Santé Canada. Les auteurs remercient les directeurs des services professionnels et le personnel des archives des nombreux hôpitaux qui ont participé à l'étude. La liste de ces hôpitaux figure en annexe.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE

MARIE PIER ROY

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2007

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN 13 : 978-2-550-49357-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2007)

RÉSUMÉ

Une politique d'enrichissement des farines par l'acide folique a été mise en place au Canada en 1998 et visait à réduire la fréquence des malformations congénitales du tube neural dans la population, principalement l'anencéphalie et le spina bifida. Une étude épidémiologique multicentrique a été entreprise afin d'évaluer l'impact de cette mesure de santé publique. Les résultats qui concernent la province de Québec sont présentés dans ce rapport.

La population d'étude comprenait toutes les naissances vivantes, les mortinaissances et les interruptions volontaires de grossesse suite à un diagnostic de malformation fœtale, de 1993 à 2002, de mères résidant au Québec. Le fichier provincial des résumés d'hospitalisation Med-Echo et les certificats de mortinaissances et de décès infantiles ont été consultés afin d'identifier tous les cas ayant un code diagnostique compatible avec une anomalie de fermeture du tube neural (AFTN). Les dossiers des mères et des enfants ont été révisés afin d'éliminer les cas qui ne répondaient pas à la définition d'AFTN et préciser le type et la localisation de l'AFTN. Il n'a pas été possible de réviser les dossiers de patients référés dans les hôpitaux et cliniques de l'Ontario. En conséquence, la région de l'Outaouais a été exclue, ce qui représente moins de 5 % du total des naissances dans la province. Une date théorique de naissance après une grossesse de 40 semaines a été déterminée pour tous les cas d'AFTN pour tenir compte de la grande variabilité des durées de grossesse dans ce groupe. En fonction de données de laboratoire en Ontario, les grossesses ont été classées en trois catégories : non exposées à l'enrichissement durant le premier trimestre (date véritable ou théorique de naissance jusqu'au 30 septembre 1997), exposées à un enrichissement partiel (date de naissance comprise entre le 1^{er} octobre 1997 et le 31 mars 2000) et exposées à un enrichissement complet (date de naissance à partir du 1^{er} avril 2000).

Pendant la période de l'étude, nous avons recensé 1 101 cas AFTN et la population de référence comptait 765 567 naissances. Les AFTN incluaient 342 cas d'anencéphalie (31 % du total), 121 cas d'encéphalocèle (11 %) et 638 cas de spina bifida (58 %). La proportion de cas ayant fait l'objet d'une interruption volontaire de grossesse était de 63 % pour l'ensemble des AFTN. La proportion était de 81 % pour l'anencéphalie, de 47 % pour l'encéphalocèle et de 57 % pour le spina bifida. L'analyse de tendance indique une légère augmentation non statistiquement significative en ce qui concerne la proportion des AFTN ayant fait l'objet d'un diagnostic anténatal, la proportion étant inférieure à 60 % en début de période et supérieure à 70 % en fin de période. Par contre, aucune tendance statistiquement significative n'a été observée dans la proportion de cas d'anomalie de fermeture du tube neural ayant fait l'objet d'une interruption médicale de grossesse durant la période d'étude.

Durant la période d'étude, la prévalence totale des AFTN était de 1,44/1 000 naissances. Une brusque diminution de la prévalence a été observée suite à la mise en place du programme d'enrichissement, le taux passant de 1,69/1 000 durant la période précédant l'enrichissement à 0,98/1 000 durant la période d'enrichissement complet, soit une réduction de fréquence de 46 % ($p < 0,0001$).

Cette réduction de fréquence des AFTN ne peut pas être expliquée par une augmentation importante de la consommation de suppléments vitaminiques contenant de l'acide folique mais est vraisemblablement causée par l'augmentation de l'apport alimentaire résultant de l'enrichissement des aliments.

Ce résultat est congruent avec ceux observés dans d'autres provinces canadiennes et aux États-Unis. L'enrichissement des aliments en acide folique au Canada est bénéfique et devrait se poursuivre selon les normes actuelles.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES FIGURES.....	VII
1. INTRODUCTION.....	1
2. MÉTHODOLOGIE	3
3. RÉSULTATS.....	7
4. DISCUSSION	15
5. CONCLUSION	19
6. RÉFÉRENCES.....	21
ANNEXE 1 LISTE DES HÔPITAUX QUI ONT PARTICIPÉ À L'ÉTUDE.....	25

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes catégories d'anomalie de fermeture du tube neural incluses et exclues dans l'étude.....	5
Tableau 2 : Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (IC à 95 %) selon l'âge de la mère	9
Tableau 3 : Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural selon les périodes d'enrichissement des aliments en acide folique au Québec	11
Tableau 4 : Fréquence des anomalies de fermeture du tube neural ayant fait l'objet d'un diagnostic prénatal au Québec, 1993-2002	12
Tableau 5 : Proportion des cas d'anomalies de fermeture du tube neural se terminant par une interruption volontaire de grossesse suite à un diagnostic au Québec, 1993-2002	12

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Organigramme décrivant la procédure d'identification des cas d'anomalie de fermeture du tube neural.....	8
Figure 2 :	Prévalence des différents types d'anomalie de fermeture du tube neural au Québec de 1993 à 2002	10
Figure 3 :	Prévalence à la naissance des différents types d'anomalie de fermeture du tube neural au Québec, 1993-2002.....	13

1. INTRODUCTION

En 1998, un règlement fédéral a été adopté au Canada, rendant obligatoire l'enrichissement de nombreux produits céréaliers avec l'acide folique (Canada Gazette, 1998). Cette intervention de santé publique visait à réduire la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) dans la population. En 2001, un groupe de chercheurs a proposé aux Instituts de Recherche en Santé du Canada de réaliser une étude épidémiologique destinée à évaluer l'impact de l'enrichissement. Cette proposition a été retenue et une subvention a été accordée en 2002. L'étude multicentrique, intitulée «Impact of folic acid food fortification on the epidemiology of neural tube defects in Canada», a été réalisée dans 7 provinces incluant Terre-Neuve et le Labrador, l'Île-du-Prince-Édouard, la Nouvelle-Écosse, le Québec, le Manitoba, l'Alberta, et la Colombie-Britannique. Le présent rapport relate le volet québécois de cette étude multicentrique.

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sont des malformations congénitales particulièrement graves et fréquentes (Elwood et coll., 1992). Les trois types les plus courants sont l'anencéphalie, l'encéphalocèle et le spina bifida ou méningomyélocèle (Nevin et coll., 1983). Au Canada, on estime qu'environ 300 nouveau-nés sont affectés chaque année par ces malformations (Johnson et coll., 1997). De plus, il existe un nombre indéterminé d'interruptions de grossesse suite à un diagnostic anténatal d'anomalie de fermeture du tube neural. Malgré les progrès des techniques médicales et chirurgicales, les conséquences des anomalies de fermeture du tube neural restent importantes et varient selon le type d'anomalie. Tous les enfants anencéphales sont mort-nés ou meurent peu de temps après leur naissance. Les enfants porteurs de spina bifida ont des taux de survie élevés grâce aux soins médicaux et à la chirurgie. Une étude réalisée en Georgie a montré que la survie des nouveau-nés souffrant de spina bifida était de 87 % à l'âge de 1 an et de 78 % à l'âge de 17 ans (Wong et coll., 2001). Le risque de décès dépend de la sévérité des lésions et d'autres facteurs tels que la disponibilité et la qualité des services médicaux et chirurgicaux spécialisés (Botto et coll., 1999). Les survivants peuvent présenter des incapacités graves telles qu'une paralysie des membres, une incontinence urinaire et une incapacité sexuelle, une déformation de la colonne vertébrale, ou encore un déficit intellectuel (Date et coll., 1993; Buccimazza et coll., 1999; Casari et coll., 1998; Zurmohle et coll., 1998; Singhal et coll., 1999; Bowman et coll., 2001; Wong et coll., 2001; Oakeshott et coll., 2003; Verhoef et coll., 2005). Aux États-Unis, les coûts moyens à vie d'un enfant atteint de spina bifida sont estimés approximativement à 294 000\$ (Botto et coll., 1999). Au Canada les coûts associés aux soins de santé pour les enfants nés avec le spina bifida pourraient atteindre 1,7 millions de dollars par an (Reisch et coll., 2002). À cela, il faut ajouter les nombreuses répercussions psychosociales que cette situation peut engendrer, tant pour les individus atteints, que pour leur famille ou la collectivité.

De nombreuses études d'intervention et d'observation ont démontré que 50 % à 70 % des anomalies de fermeture du tube neural peuvent être prévenues par la consommation, pendant la période périconceptionnelle, de suppléments de vitamines contenant de l'acide folique (Mulinare et coll., 1988; MRC Vitamin Study Research Group, 1991; Czeizel et coll., 1992; Shaw et coll., 1995). En 1993, la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SGOC) a recommandé à toutes les femmes susceptibles de procréer de prendre 0,4 mg de suppléments d'acide folique par jour (SOGC Genetics Committee, 1993). En 1994, le Groupe d'étude canadien sur l'examen de santé périodique a fait la même recommandation (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1994). Pour

être efficace, le supplément d'acide folique doit être pris avant la conception (1 à 3 mois) et jusqu'à 12 semaines de grossesse, c'est-à-dire avant que la femme sache qu'elle est enceinte et aille consulter un médecin pour la première visite prénatale. Il est bien établi qu'il est malaisé d'augmenter la proportion de grossesses désirées et planifiées dans la population et de convaincre les femmes d'adopter un comportement préventif avant que la grossesse ne soit reconnue. Les aliments naturels contiennent des folates qui ne sont pas bien absorbés, alors que l'acide folique synthétique ajouté aux aliments est absorbé à près de 90 % (Suitor et coll., 2000). Une stratégie de prévention alternative consiste donc à enrichir la chaîne alimentaire avec de l'acide folique.

Aux États-Unis l'enrichissement en acide folique des produits à grains entiers (farine, pâtes, riz et maïs) est devenu obligatoire le 1^{er} janvier 1998 (Food and Drug Administration, 1996). Les compagnies alimentaires étaient autorisées à appliquer graduellement les nouvelles concentrations durant la période précédant l'obligation. Au Canada, la réglementation sur la composition des aliments a été amendée en décembre 1996 afin de permettre la commercialisation de farines et de pâtes enrichies aux mêmes niveaux qu'aux États-Unis (Canada Gazette, 1996). Le 11 novembre 1998, l'enrichissement de la farine blanche est devenu obligatoire, le niveau minimum exigé pour les pâtes enrichies a été augmenté et certains autres changements ont été effectués (Canada Gazette, 1998). Le niveau d'enrichissement est de 0,15 mg d'acide folique/100g pour les farines de blé et de maïs et de 0,20 mg/100g pour les pâtes alimentaires. À l'heure actuelle, l'enrichissement n'est pas obligatoire pour les farines de riz. Les céréales superenrichies pour déjeuner ne sont pas autorisées. L'objectif de ces mesures est d'augmenter l'apport alimentaire moyen en acide folique de l'ordre de 100µg/j et d'éviter des niveaux de consommation supérieurs à 1 mg/j (Institute of Medicine, 1998).

La détection prénatale des anomalies de fermeture du tube neural peut contribuer à réduire le fardeau de ces anomalies congénitales. Au Québec, le dépistage chez les femmes à faible risque repose sur l'échographie entre la 16^e et 20^e semaine de gestation et, plus récemment, sur le dosage des marqueurs sériques dont l'alpha-fœtoprotéine (SOGC, 1994; SOGC, 1999; SOGC, 2001). Chez les femmes à haut risque (femmes âgées de 35 ans ou plus ou présentant des antécédents familiaux ou personnels d'anomalie du tube neural), il est recommandé de déterminer les concentrations d'alpha-fœtoprotéine sérique maternelle, d'effectuer un examen échographique entre la 16^e et la 18^e semaine de gestation et une amniocentèse à partir de la 15^e semaine de gestation dans un centre d'expertise en conseil génétique (SOGC, 1994; SOGC, 1999). Le diagnostic anténatal est bien accepté au Québec et une proportion importante des grossesses avec une malformation grave du fœtus se termine par un avortement provoqué. Il est important de comptabiliser les interruptions volontaires de grossesse si l'on veut évaluer l'impact épidémiologique de l'enrichissement de la chaîne alimentaire par l'acide folique.

La présente étude a pour but d'évaluer l'impact de l'enrichissement de la chaîne alimentaire en acide folique et du diagnostic prénatal sur la réduction de la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural dans la province de Québec pendant la période de 1993 à 2002. Elle fait partie d'une étude multicentrique canadienne dont les résultats sont maintenant publiés (De Wals et coll., 2007).

2. MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'anomalie de fermeture du tube neural survenus parmi les naissances vivantes, les mortinaissances et les interruptions médicales de grossesse chez les femmes résidant dans la province de Québec, durant la période 1993-2002. Les statistiques démographiques sur la répartition des naissances par type, par région sociosanitaire et selon l'âge maternel ont été fournies par l'Institut de la Statistique du Québec. Dans la région de l'Outaouais, nombre de grossesses à haut risque et d'enfants malformés sont référés dans des hôpitaux et cliniques en Ontario. Il n'a pas été possible d'obtenir les autorisations nécessaires pour consulter les dossiers des cas d'anomalie de fermeture du tube neural enregistrés dans cette province. En conséquence, les naissances des femmes résidant en Outaouais, ainsi que les cas d'AFTN enregistrés dans cette région ont été donc exclues de notre étude.

Le système provincial de données administratives des hôpitaux Med-Echo est la principale source d'identification des cas d'anomalies de fermeture du tube neural. Dans les hôpitaux de soins de courte durée, un résumé des raisons d'hospitalisation, des diagnostics, des interventions médicales et chirurgicales ainsi que de l'issue de l'hospitalisation de chaque patient est fourni par le médecin responsable du cas. Les archivistes médicaux codent le diagnostic principal et jusqu'à 15 diagnostics secondaires en utilisant la 9^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9). Les variables comprises dans le fichier Med-Echo incluent le diagnostic principal, les diagnostics secondaires, l'âge, le sexe, le code de l'établissement, le numéro d'assurance maladie, la date d'admission, la date de naissance, la durée de la gestation, le code postal de résidence, le poids à la naissance, le type d'admission, l'indicateur de décès, la date de départ, la destination de transfert, l'indicateur de mortinaissance, le numéro de dossier de la mère. Un fichier magnétique incluant toutes les hospitalisations des enfants âgés d'un an ou moins, nés entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002 avec une malformation du système nerveux central comme diagnostic principal ou secondaire (CIM-9=740.0 à 742.9) et celles des femmes âgées de 10 ans ou plus entre le 31 mars 1992 et le 31 décembre 2002, portant un fœtus avec mention de malformation congénitale comme diagnostic principal ou secondaire (CIM-9=655) nous a été transmis par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ).

Les certificats de mortinaissance et de décès infantiles constituent une autre source pour identifier les cas d'AFTN. Le fichier des enfants mort-nés entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002 avec une malformation du système nerveux central comme cause de décès (CIM-9=740.0 à 742.9 ou CIM-10=Q00 à Q05) a été obtenu après une demande à l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). Les variables suivantes étaient incluses dans ce fichier : Le code d'établissement, le nom et le prénom de la mère du mort-né, la date de naissance de la mère, la date d'accouchement, la durée de grossesse, la cause de la mortinaissance, l'autopsie, le code postal de la résidence de la mère. Le fichier de décès des enfants âgés de moins d'un an, nés entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002 avec une malformation du système nerveux central comme cause de décès (CIM-9=740.0 à 742.9) nous a été transmis par l'ISQ. Les variables incluses dans ce fichier sont : le code d'établissement, le nom et le prénom du décédé, le numéro d'assurance maladie, la date de naissance du décédé, son âge, son lieu de naissance, le code postal de son domicile, le nom et le prénom de sa mère, la date de décès, le sexe du décédé, la cause médicale du décès et la présence ou non d'autopsie.

Les dossiers des enfants et des mères ont été reliés et les doublons ont été éliminés grâce au numéro d'assurance maladie, au numéro de l'hôpital et à celui du dossier médical. La validité du raccordement a été vérifiée manuellement en utilisant d'autres variables telles que la date de naissance, l'âge de la mère, le sexe de l'enfant, le poids à la naissance et l'âge gestationnel. Une liste unique des cas potentiels a été établie après l'élimination des doublons.

Après avoir obtenu l'autorisation des directeurs des services professionnels des hôpitaux concernés par l'étude (liste en annexe), les dossiers d'hospitalisation des mères et des enfants répertoriés dans le fichier Med-Echo et ceux des enfants répertoriés dans les fichiers de mortinaissances et de décès infantiles ont été consultés. Ces dossiers ont été identifiés par les numéros d'assurance maladie et les numéros de dossier médical. Dans le cas où ces numéros ne sont pas disponibles, certaines variables telles que la date de naissance, les dates d'admission et de sortie ont été utilisées pour identifier l'enfant ou la mère. Tous les grands hôpitaux situés en zone urbaine ont été visités pour la révision des dossiers. Certains hôpitaux n'ont pas pu être visités, étant donné leur éloignement. Dans ces cas une copie des sections pertinentes des dossiers nous a été envoyée par les archivistes.

Un ensemble de variables a été extrait des dossiers d'hospitalisation pour chaque cas d'anomalie de fermeture du tube neural, incluant l'identification de la mère, le lieu de naissance ou d'interruption (l'hôpital), le type de naissance, la date de naissance ou d'interruption, le poids de naissance, la date des dernières menstruations, l'âge gestationnel, la date prévue d'accouchement, la première méthode de diagnostic prénatal, l'âge gestationnel au moment du premier diagnostic d'anomalie fœtale, l'âge gestationnel au moment de la confirmation du diagnostic, l'âge de la mère et ses maladies, le sexe de l'enfant, le type d'anomalie du tube neural et le site de la lésion, les autres malformations et syndromes associés de l'enfant et le caryotype. Ces informations ont été inscrites sur un formulaire standard. La revue des dossiers médicaux nous a permis d'éliminer encore d'éventuels doublons et certains cas ayant un diagnostic incorrect. Tous les cas dont le diagnostic ne correspondait pas à une anomalie de fermeture du tube neural ont été éliminés. Une liste unique des cas a été constituée sur un fichier électronique qui a été utilisé pour l'analyse finale.

La terminologie et la classification des malformations du système nerveux central proposées par EUROCAT ont été utilisées dans cette étude (Nevin et coll., 1983). Les catégories d'anomalie de fermeture du tube neural incluses dans l'étude sont présentées au tableau 1. Les cas de spina bifida associés à l'anencéphalie ont été classés parmi les cas d'anencéphalie, et ceux d'encéphalocèle associés aux spina bifida ont été considérés comme des cas de spina bifida. Le spina bifida occulta caractérisé par un défaut isolé de l'arc vertébral a été exclu de l'analyse car le diagnostic de cette anomalie mineure n'est pas toujours posé durant la période néonatale. La lipo(myélo)méningocèle a été également exclue car il n'est pas certain que cette malformation soit prévenue par l'acide folique (McNeely et coll., 2004). Les anomalies que sont la diastématomyélie et la diplomyélie sont des entités embryologiquement distinctes des AFTN (Nevin et coll., 1983).

Tableau 1 : Les différentes catégories d'anomalie de fermeture du tube neural incluses et exclues dans l'étude

Catégories	Comprend	Codes CIM-9	Codes CIM-10
Anencéphalie	Craniorachischisis	740.0-740.1	Q00.0-Q00.1
Encéphalocèle	Exencéphalie, méningocèle crâniale	742.0	Q01
Spina bifida	Myéломéningocèle, méningocèle, méningomyélocèle, rachischisis, myélocèle, iniencephalie	741.0-741.9 740.2	Q05 Q00.2
Autres diagnostics non retenus pour l'analyse	Diastématomyélie, diplomylie lipo(myelo)méningocèle, spina bifida occulta	756.1	Q76.0

CIM : Classification internationale des maladies.

Un âge gestationnel d'au moins 20 semaines (ou un poids de naissance d'au moins 500g si l'âge gestationnel est inconnu) est utilisé pour définir les mortinaissances (Roberts et coll., 1995; Liu et coll., 2004). Il y a une impossibilité pratique de l'évaluation des anomalies de fermeture du tube neural dans les cas d'avortement spontané ou de grossesses interrompues à la suite de demande des femmes pour des perspectives de planification familiale car aucun diagnostic d'anomalie fœtale n'est habituellement possible dans ce contexte. Les avortements spontanés avant 20 semaines et ceux conduits pour des raisons psychologiques ont donc été exclus.

L'analyse des prélèvements sanguins dans un grand laboratoire en Ontario indique que les taux de folate érythrocytaire dans la population ont augmenté à partir du mois d'avril 1997 et ont atteint leur maximum à partir de février 1999 (Ray et coll., 2002c). En fonction de cette observation et en supposant que l'effet bénéfique de l'acide folique ne pouvait se manifester qu'après la fin du premier trimestre de grossesse (Lemire, 1988), nous avons considéré que toutes les naissances à terme survenues avant le 30 septembre 1997 appartenaient à la période préalable à l'enrichissement, celles survenant entre le 1^{er} octobre 1997 et le 31 mars 2000 appartenaient à une période d'enrichissement partiel et celles survenant après cette date à une période d'enrichissement complet. Pour corriger le biais de classification pouvant être induit par un terme différent de 40 semaines, nous avons calculé pour chaque cas d'AFTN une date théorique de naissance à partir de la date de fin de grossesse et de la durée de gestation à ce moment (date théorique = date de naissance ou d'avortement – la durée de gestation en semaines lors de la naissance ou l'avortement + 40 semaines). Dans les cas où la durée de gestation n'est pas disponible, une durée de 40 semaines a été attribuée aux naissances vivantes. La durée de gestation moyenne des cas ayant fait l'objet d'une interruption et des cas qui sont mort-nés a été calculée et attribuée respectivement aux cas d'avortement et de mortinaissance dont la durée de gestation n'était pas connue.

La prévalence à la naissance réfère au nombre de cas d'anomalie de fermeture du tube neural parmi les naissances (naissances vivantes et mortinaissances), divisé par le nombre total de naissances. La prévalence totale quant à elle réfère au nombre de cas d'anomalie de fermeture du tube neural parmi les naissances vivantes, les mortinaissances et les grossesses interrompues après un diagnostic prénatal de malformation, divisé par le nombre total de naissances. Les intervalles de confiance à 95 % des taux de prévalence ont été calculés par une méthode exacte. Les comparaisons des proportions ont été effectuées à l'aide du test de χ^2 de Pearson. Les tendances séculaires des taux de prévalence et des proportions ont été étudiées à l'aide du test d'Armitage-Cochrane. Une valeur p de moins de 5 % a été utilisée comme seuil de signification statistique.

L'effet de l'enrichissement des aliments en acide folique sur la diminution des taux de prévalence des anomalies de fermeture du tube neural a été analysé au moyen d'un modèle de régression de Poisson. Le niveau d'enrichissement a été classifié en trois catégories : pas d'enrichissement (1^{er} janvier 1993-30 septembre 1997), un enrichissement partiel (1^{er} octobre 1997-31 mars 2000), et un enrichissement complet (1^{er} avril 2000-31 décembre 2002). Les rapports de prévalence (RP) ont été obtenus et leurs intervalles de confiance ont été estimés par la méthode de Wald. Toutes les données ont été analysées au moyen du logiciel SAS version 8.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche clinique du Centre Hospitalier de l'Université Laval et par le Comité d'éthique de la recherche de l'Université Laval. L'obtention des données du MSSS (fichier Med-Echo) et des données nominatives de l'ISQ (fichiers de mortinaissances et de décès infantiles) a été autorisée par la Commission d'accès à l'information du Québec. Les autorisations de consulter le dossier de bénéficiaires à fin de recherche dans les établissements de santé ont été données par les directeurs des services professionnels en conformité avec l'article 19.2 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux.

3. RÉSULTATS

Au Québec, un total de 802 502 naissances ont été enregistrées de 1993 à 2002. Dans la région de l'Outaouais, il y a eu 36 935 naissances qui ont été exclues (4,6 % du total). La population de référence se compose donc de 765 567 naissances, incluant 762 248 naissances vivantes et 3 319 mortinaissances.

Les fichiers électroniques qui nous ont été transmis nous ont permis d'identifier 2 436 hospitalisations avec un code diagnostique compatible avec une anomalie de fermeture du tube neural, ainsi que 34 mortinaissances et 97 décès infantiles (au total 2 567 enregistrements). Après le raccordement des dossiers des mères et des enfants et l'élimination des enregistrements multiples, 1 948 dossiers ont été recensés dont 1 917 ont été retrouvés et 31 non retrouvés. La révision des dossiers retrouvés nous a permis d'exclure 804 cas ne correspondant pas à la définition des anomalies de fermeture du tube neural. Pour les dossiers non retrouvés, les informations fournies sur les fichiers de base nous ont permis d'en exclure 14 car un diagnostic d'AFTN était improbable. Finalement 1 130 cas confirmés ou probables d'AFTN ont été retenus et, dans ce groupe, 1 101 avaient une date théorique de naissance comprise entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002. La procédure d'identification des cas est résumée dans la figure 1.

Parmi les 1 101 cas retenus pour l'étude, 638 étaient des cas de spina bifida (60 %), 342 des cas d'anencéphalie (31 %) et 121 des cas d'encéphalocèle (11 %). Le ratio spina bifida/anencéphalie durant la période de l'étude était de 1,9 (638/342). Aucune tendance significative n'est observée pour ce ratio durant la période de l'étude. La prévalence totale des AFTN durant la période 1993-2002 était de 1,4/1 000 naissances (IC_{95 %} : 1,4-1,5). Ce taux était de 0,8/1 000 (IC_{95 %} : 0,8-0,9) pour le spina bifida; de 0,5/1 000 (IC_{95 %} : 0,4-0,5) pour l'anencéphalie et de 0,2/1 000 (IC_{95 %} : 0,1-0,2) pour l'encéphalocèle.

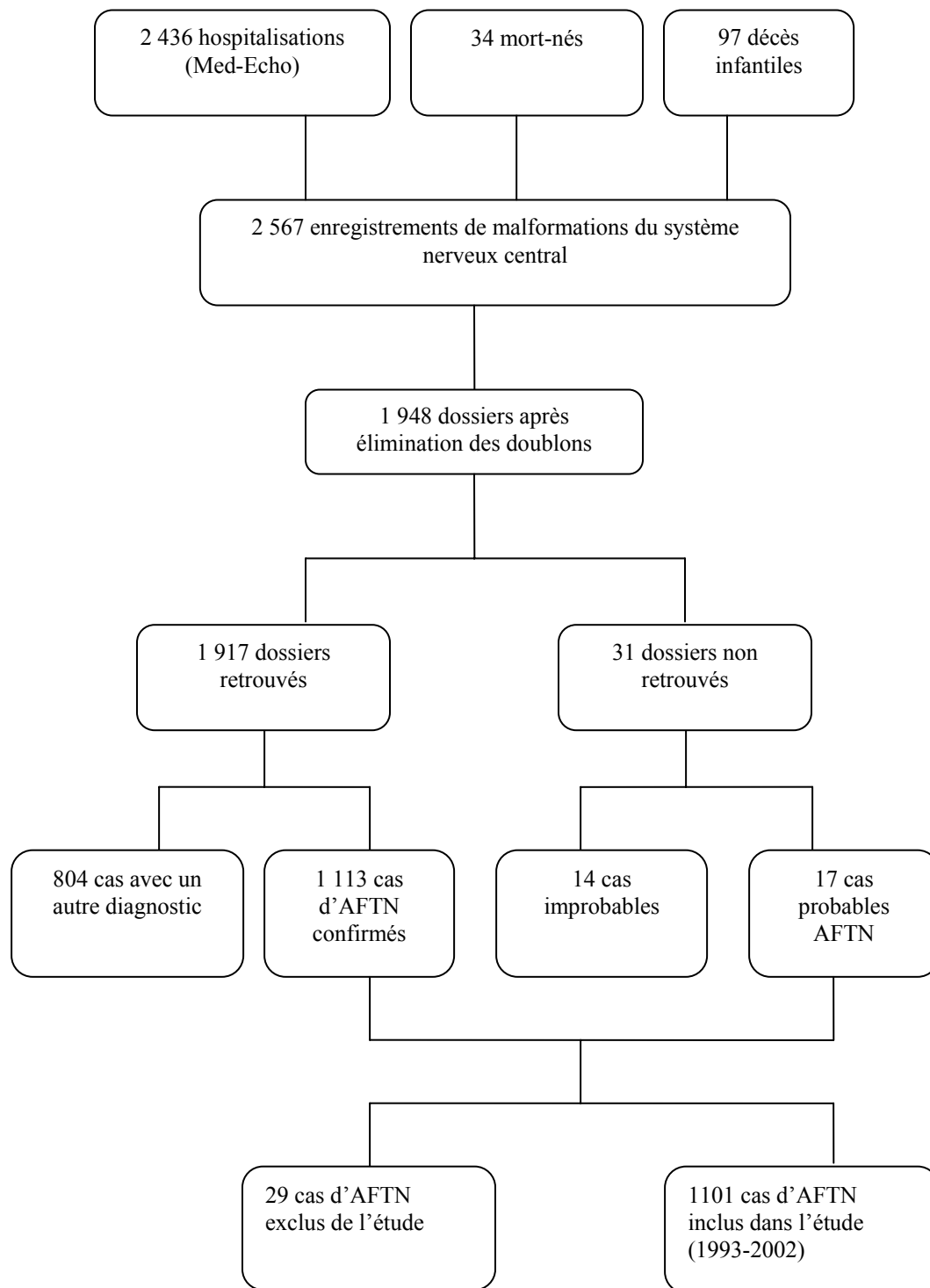


Figure 1 : Organigramme décrivant la procédure d'identification des cas d'anomalie de fermeture du tube neural

L'information sur le sexe était disponible pour 1001 cas (91 % du total). Parmi ces cas, 429 étaient de sexe masculin, 523 de sexe féminin; et 41 de sexe indéterminé. Le ratio du sexe féminin par rapport au sexe masculin était de 1,2 pour l'ensemble des cas d'AFTN ($p<0,0001$). Ce ratio était significativement différent de l'unité pour l'anencéphalie (1,7; $p<0,0001$) et le spina bifida (1,1; $p=0,002$).

Parmi les cas d'anomalie de fermeture du tube neural recensés durant la période de l'étude, l'information sur l'âge de la mère était disponible pour 971 cas (88 %). La répartition des cas et des naissances par groupe d'âge est donnée au tableau 2. Le risque d'AFTN était plus élevé chez les mères les plus jeunes et chez les plus âgées.

Tableau 2 : Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (IC à 95 %) selon l'âge de la mère

	15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	Total
Anencéphalie	22	69	118	85	34	8	0	336
Encéphalocèle	5	23	32	28	10	1	1	100
Spina bifida	37	122	185	137	49	5	0	535
Total AFTN	64	214	335	250	93	14	1	971
Naissances	34 342	150 270	265 647	221 445	81 471	12 054	338	765 567
Taux (/1 000) (IC 95 %)	1,9 (1,4-2,4)	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,2-1,4)	1,1 (1,1-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	1,2 (0,6-1,9)	2,9 (0,1-15)	1,3 (1,2-1,3)

La figure 2 présente les tendances durant la période 1993-2002. Pour l'ensemble des AFTN, la prévalence totale a diminué de 1,7/1 000 en 1993 à 1,0/1 000 en 2002 ($\chi^2_1=56,9$; $p<0,0001$). L'évolution semble s'être faite en trois phases : un taux relativement constant de 1993 à 1997, une diminution graduelle de 1998 à 2000 et une stabilisation par la suite. Les taux de prévalence du spina bifida et de l'anencéphalie présentent une tendance similaire. Le taux de prévalence du spina bifida a diminué de 0,9/1 000 naissances en 1993 à 0,5/1 000 en 2002 ($\chi^2_1=30,1$; $p<0,0001$). Ce taux a diminué de 0,6/1 000 en 1993 à 0,3/1 000 en 2002 pour l'anencéphalie ($\chi^2_1=25,8$; $p<0,0001$). La diminution a été moindre et non statistiquement significative pour l'encéphalocèle, le taux passant de 0,3/1 000 en 1993 à 0,2/1 000 en 2002 ($\chi^2_1=2,6$; $p=0,10$).

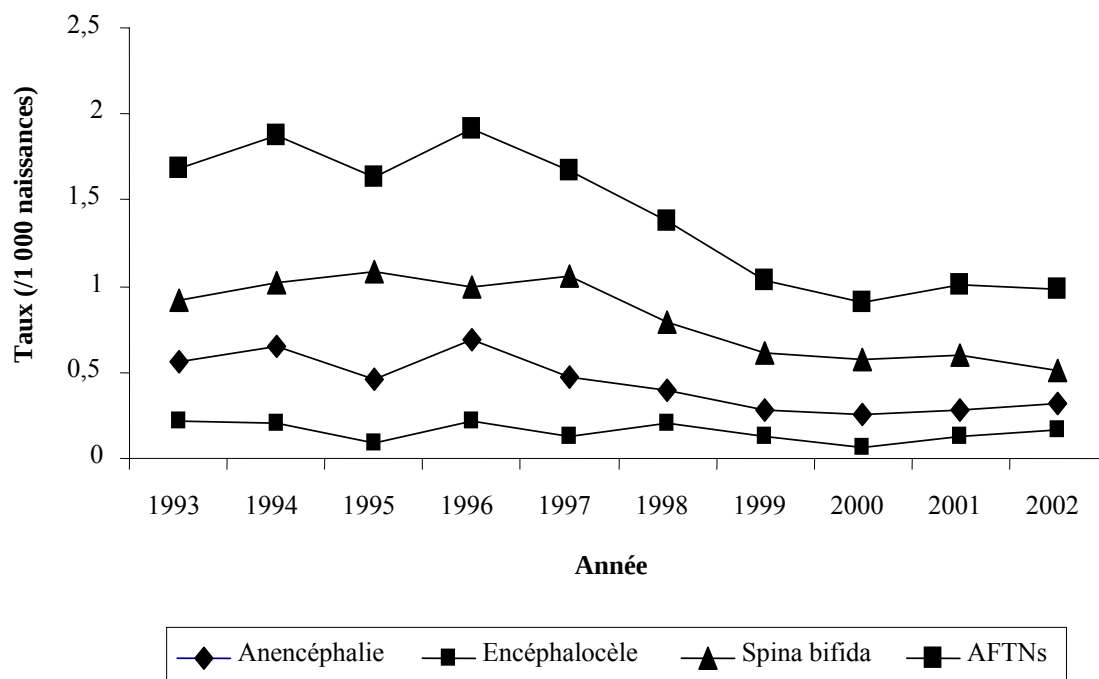


Figure 2 : Prévalence des différents types d'anomalie de fermeture du tube neural au Québec de 1993 à 2002

Les taux de prévalence des anomalies de fermeture du tube neural en fonction des périodes d'enrichissement des aliments par l'acide folique sont présentés dans le tableau 3. Une réduction de la prévalence totale de 1,76/1 000 à 0,95/1 000, soit 46 %, a été observée pour l'ensemble des AFTN entre la période antérieure à l'enrichissement et celle d'enrichissement complet (RP=0,54; IC_{95 %} : 0,46-0,64). La réduction était de 45 % pour le spina bifida, le taux passant de 1,02/1 000 à 0,56/1 000 (RP=0,55; IC_{95 %} : 0,44-0,68) et de 52 % pour l'anencéphalie, le taux passant de 0,56/1 000 à 0,27/1 000 (RP=0,48; IC_{95 %} : 0,35-0,65). Pour l'encéphalocèle, la réduction du taux de prévalence n'a été que de 30 %, ce qui n'est pas statistiquement significatif (RP=0,70; IC_{95 %} : 0,44-1,11).

Tableau 3 : Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural selon les périodes d'enrichissement des aliments en acide folique au Québec

	Pas d'enrichissement (1 ^{er} janvier 1993 au 30 septembre 1997)		Enrichissement partiel (1 ^{er} octobre 1997 au 31 mars 2000)		Enrichissement complet (1 ^{er} avril 2000 au 31 décembre 2002)		Comparaison enrichissement complet vs pas d'enrichissement	
	No	Taux (/1 000)	No	Taux (/1 000)	No	Taux (/1 000)	Ratio des prévalences (IC 95 %)	Valeur p
Anencéphalie	221	0,56	70	0,39	51	0,27	0,48 (0,35-0,65)	<0,0001
Encéphalocèle	71	0,18	26	0,14	24	0,12	0,70 (0,44-1,11)	0,13
Spina bifida	403	1,02	128	0,72	107	0,56	0,55 (0,44-0,68)	<0,0001
Total	695	1,76	224	1,25	182	0,95	0,54 (0,46-0,64)	<0,0001
Naissances	395 681		178 827		191 059			

Dans notre échantillon, une information indiquant l'existence d'un diagnostic prénatal était disponible pour 698 cas d'AFTN (63 % du total). Le diagnostic d'anomalie de fermeture du tube neural avait été posé suite à une échographie dans 689 cas, suite à une amniocentèse dans 8 cas et suite à un dosage de l'alpha-fœtoprotéine sérique maternelle dans un seul cas. La proportion des cas avec un diagnostic prénatal était de 81 % (276/342) pour l'anencéphalie, de 47 % (57/121) pour l'encéphalocèle et de 57 % (365/638) pour le spina bifida (tableau 4). L'analyse de tendance indique une légère augmentation non statistiquement significative en ce qui concerne la proportion des AFTN ayant fait l'objet d'un diagnostic anténatal, la proportion étant inférieure à 60 % en début de période et supérieure à 70 % en fin de période.

Tableau 4 : Fréquence des anomalies de fermeture du tube neural ayant fait l'objet d'un diagnostic prénatal au Québec, 1993-2002

Année	Anencéphalie		Encéphalocèle		Spina bifida		Total AFTN*	
	Proportion	%	Proportion	%	Proportion	%	Proportion	%
1993	37/49	75	8/19	42	38/81	47	83/149	56
1994	43/56	77	8/17	47	44/88	50	95/161	59
1995	33/38	87	3/8	37	52/90	57	88/136	59
1996	48/56	86	8/18	44	46/81	57	102/155	66
1997	28/36	77	7/10	70	52/81	64	87/127	68
1998	20/28	71	6/15	40	33/57	58	59/100	59
1999	17/20	85	4/9	44	24/43	56	45/72	62
2000	14/17	82	2/5	40	22/40	55	38/62	61
2001	16/20	80	3/9	33	32/42	76	51/71	72
2002	20/22	91	8/11	73	22/35	63	50/68	73
Ensemble	276/342	81	57/121	47	365/638	57	698/1101	63

La proportion des cas d'AFTN se terminant par une interruption médicale de grossesse était globalement de 62 % (687/1101). Cette proportion était de 87 % (299/342) pour l'anencéphalie, de 60 % (73/121) pour l'encéphalocèle et de 49 % (315/638) pour le spina bifida (Tableau 5). Pour l'ensemble des AFTN, il n'existe pas de tendance statistiquement significative dans la proportion d'interruptions volontaires de grossesse entre 1993 et 2002.

Tableau 5 : Proportion des cas d'anomalies de fermeture du tube neural se terminant par une interruption volontaire de grossesse suite à un diagnostic au Québec, 1993-2002

Année	Anencéphalie		Encéphalocèle		Spina bifida		AFTN*	
	Proportion	%	Proportion	%	Proportion	%	Proportion	%
1993	44/49	90	17/19	89	36/81	44	97/149	65
1994	47/56	84	7/17	41	29/88	33	83/161	52
1995	36/38	95	4/8	50	45/90	50	85/136	62
1996	47/56	84	9/18	50	48/81	59	104/155	67
1997	31/36	86	7/10	70	46/81	57	84/127	66
1998	25/28	89	6/15	40	29/57	51	60/100	60
1999	16/20	80	4/9	44	22/43	51	42/72	58
2000	14/17	82	3/5	60	19/40	47	36/62	58
2001	19/20	95	7/9	75	23/42	55	49/71	69
2002	20/22	91	9/11	82	18/35	51	47/68	69
Total	299/342	87	73/121	60	315/638	49	687/1101	62

Les interruptions médicales de grossesse à la suite d'un diagnostic prénatal d'anomalie foetale ont été effectuées en moyenne à 19,0 semaines de grossesse (écart-type = 2,6 semaines). L'âge gestationnel minimal pour une interruption était de 12 semaines et le maximal était de 32 semaines. Au cours de la période d'étude, aucune diminution significative n'a été observée dans l'âge gestationnel moyen des interruptions de grossesse.

La prévalence à la naissance des malformations congénitales résulte du nombre de fœtus atteints et de la proportion des grossesses qui atteignent un terme d'au moins 20 semaines pour qu'une naissance soit déclarée. On a observé 52 naissances affectées par une anomalie de fermeture du tube neural en 1993 contre 21 en 2002. L'évolution du taux de prévalence à la naissance des AFTN durant la période d'étude est représentée dans la figure 3. Le taux de prévalence à la naissance a diminué de 0,6/1 000 à 0,3/1 000 de 1993 à 2002 ($\chi^2_1 = 30,8$; $P < 0,0001$) pour tous les cas d'AFTN. La tendance à la baisse est également significative pour le spina bifida ($\chi^2_1 = 26,2$; $P < 0,0001$), avec une diminution du taux de 0,5/1 000 en 1993 à 0,2/1 000 en 2002. Par contre, aucune tendance significative n'est observée pour l'anencéphalie et l'encéphalocèle.

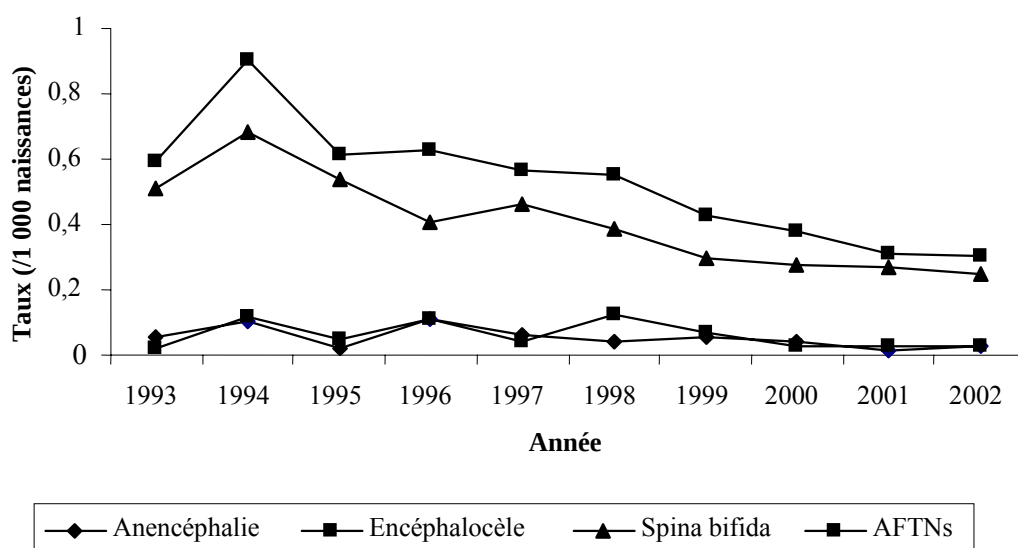


Figure 3 : Prévalence à la naissance des différents types d'anomalie de fermeture du tube neural au Québec, 1993-2002

4. DISCUSSION

Un objectif opérationnel de l'étude multicentrique canadienne était d'identifier les cas d'AFTN dans des populations définies sur une base géographique pour éviter les biais de sélection inhérents aux populations définies en fonction du bassin de recrutement d'hôpitaux ou de services de santé. La population de notre étude comprend toutes les naissances vivantes, mortinaissances et interruptions volontaires de grossesse de mères qui résident au Québec, de 1992 à 2003. Les naissances survenues en dehors du Québec n'ont pas été couvertes mais cela ne représente qu'un petit pourcentage. Ce problème existe surtout dans la région de l'Outaouais où de nombreuses grossesses et enfants malformés sont référés dans des hôpitaux et services spécialisés en Ontario. Les naissances de mères domiciliées et les cas d'AFTN identifiés dans cette région ont été exclus, ce qui représente moins de 5 % de l'échantillon total.

Pour identifier les cas d'AFTN, deux sources ont été utilisées : le fichier Med-Echo des hospitalisations et les certificats de naissances et de décès infantiles. Une étude de validation a été réalisée à l'hôpital St-François d'Assise à Québec, qui était le centre de référence pour les grossesses à risque dans la région durant la période d'étude (Tairou et coll., accepté pour publication). Une troisième source indépendante a été utilisée pour identifier les cas d'AFTN, à savoir le fichier informatisé des résultats d'examens échographiques obstétricaux et tous les dossiers avec un diagnostic d'anomalie congénitale du système nerveux central ont été revus. Il s'est avéré que 92 % des cas d'AFTN avaient été identifiés par les deux premières sources et que la sensibilité de l'identification ne variait pas au cours du temps. Par contre, le fichier Med-Echo comportait de nombreuses erreurs de codification et certaines catégories diagnostiques figurant dans la Classification internationale des maladies sont peu spécifiques. Par exemple, le code 655 de la CIM-9 indique un fœtus porteur d'une anomalie congénitale du système nerveux central, ce qui comprend les AFTN mais aussi d'autres anomalies comme l'hydrocéphalie ou la microcéphalie. Il est donc impératif de vérifier les diagnostics dans les dossiers médicaux, ce qui a été fait dans notre étude. Nous avons pu réviser le dossier médical de 1917 des 1948 cas figurant dans la liste de départ, soit plus de 98 %. Ainsi, 818 des 1948 cas potentiels ont été exclus, soit 42 % de la liste de départ. Pour un petit nombre de dossiers ($n = 31$), la validation du diagnostic a été faite à partir des seules informations figurant dans les fichiers de décès et d'hospitalisation. Toute erreur à ce niveau ne devrait pas invalider les résultats de l'étude.

Pour l'ensemble de la période 1993-2002, la prévalence totale des AFTN était de 1,4/1 000 au Québec. Cela est inférieur aux taux rapportés dans les provinces maritimes : 3,9/1 000 à Terre-Neuve et au Labrador (Crane et coll., 2001) et 2,2/1 000 en Nouvelle-Écosse (Persad et coll., 2002). Historiquement, il a toujours existé un gradient est-ouest dans la prévalence des AFTN au Canada (Elwood et coll., 1992). La fréquence observée au Québec est légèrement supérieure à celles rapportées aux États-Unis et comprises entre 1,1 et 0,8/1 000 (Mersereau et coll. 2004).

La prédominance du sexe féminin observée dans notre étude parmi les AFTN par rapport au sexe masculin est conforme aux résultats d'études effectuées dans d'autres pays (Kallen et coll., 1994; Calzolari et coll., 1997; Dudin et coll., 1997; Berry et coll., 1999; McDonnell et coll., 1999; Tuncbilek et coll., 1999; Rittler et coll., 2004). Les mécanismes qui expliquent cette différence sont encore mal connus.

Notre étude a également mis en évidence une relation en forme de « U » entre le risque d'anomalie de fermeture du tube neural et l'âge de la mère, avec un taux de prévalence élevé chez les mères de moins de 20 ans et celles âgées de plus de 35ans, et un taux de prévalence minimum chez celles âgées entre 30 et 39 ans. Une telle relation a également été observée dans d'autres études (Buccimazza et coll., 1994; Friel et coll., 1995; McDonnell et coll., 1999; Rankin et coll., 2000; Sipek et coll., 2002; Vieira et coll., 2004) et il est possible que des facteurs nutritionnels soient en cause (Elwood et coll., 1992).

Nous avons observé une diminution significative de la prévalence totale des anomalies de fermeture du tube neural, le taux passant de 1,7/1 000 en 1993 à 1,0/1 000 en 2002. La chute est intervenue entre 1997 et 2000, ce qui correspond au timing de l'enrichissement de la chaîne alimentaire par l'acide folique au Canada (De Wals et coll., 2003). La diminution de l'ordre de 46 % observée dans la présente étude est supérieure à l'estimé de 32 % rapporté dans une étude précédente (De Wals et coll., 2003). Cela est la conséquence de l'absence de validation des données administratives dans la première étude, la série chronologique comportant d'autres anomalies congénitales non reliées à l'acide folique.

Il est difficile de déterminer de façon précise l'augmentation de la consommation de folates associée à l'enrichissement de la chaîne alimentaire au Québec. De nombreux produits sont enrichis et il n'est pas impossible que les concentrations qui se retrouvent dans les produits commercialisés soient supérieures aux normes (De Wals et coll., 2003). À partir de données de laboratoire concernant les concentrations de folate dans le sérum colligées en Ontario et d'un modèle de prédiction, on a estimé à 150µg/j l'apport supplémentaire moyen en acide folique résultant de l'enrichissement des aliments, ce qui est supérieur à l'objectif initial de 100µg/j (Quinlivan et coll. 2003). Cette méthode de calcul est plus valide que celle faite à partir d'enquêtes nutritionnelles et de tables des teneurs en acide folique des aliments. Ainsi, un apport additionnel beaucoup plus faible (70µg/j) avait été estimé suite à une enquête nutritionnelle à Terre-Neuve (Liu et coll. 2004).

En Ontario, une étude effectuée sur les résultats des tests de laboratoire chez des femmes en âge de procréer a mis en évidence une augmentation des concentrations de folate érythrocytaire débutant au deuxième trimestre de l'année 1977 et se poursuivant pour atteindre un plateau en 1999 alors que les niveaux sériques de vitamine B12 sont restés inchangés durant cette période (Ray et coll., 2002b). Cette augmentation des niveaux de folate érythrocytaire est compatible avec l'enrichissement graduel des farines qui a été initié au début de l'année 1997. La stabilité des taux sériques de vitamine B12 indique qu'il ne s'agit pas de l'effet d'une augmentation de la consommation de suppléments multivitaminiques. À Terre-Neuve, toutefois, l'augmentation marquée des taux de folate sériques et érythrocytaires entre 1997-1998 et 2000-2002 chez les femmes en âge de procréer s'est accompagnée d'une élévation modeste des taux de vitamine B12 dans le sérum, ce qui indique que des modifications de l'alimentation et de la consommation de suppléments vitaminiques ont pu survenir (Liu et coll. 2004). Des données sur l'utilisation des suppléments de minéraux ou de multivitamines ont été collectées lors des enquêtes Santé-Québec. Parmi les femmes âgées de 18 à 40 ans non enceintes, aucune tendance significative de la fréquence de la consommation de suppléments durant les deux jours précédant l'entrevue n'a été observée : 18,4 % en 1987, 21,6 % en 1992-1993 et 21,3 % en 1998 (De Wals et coll., 2003). Les résultats de deux enquêtes réalisées auprès de femmes enceintes n'ont montré aucun changement majeur dans la consommation de suppléments vitaminiques juste avant la conception (27,5 % en 1997-1998 et 31,6 % en 1999-2000) ou initiée avant la fin de la 12^e semaine de

grossesse (36.0 % en 1997-1998 et 30,6 % en 1999-2000) (Morin et coll., 2002a; Morin et coll., 2002b).

En conclusion, il semble bien que la diminution de la fréquence des AFTN observée récemment au Québec résulte principalement de l'enrichissement de la chaîne alimentaire en acide folique. Dans la province de Terre-Neuve et Labrador, la prévalence totale des AFTN était de 4,6/1 000 pendant la période 1992-1996, et a diminué à 1,2/1 000 en 1998, une réduction de 74 % (Crane et coll., 2001). En Nouvelle-Écosse, la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural n'a pas significativement changé de 1991 à 1997, avec une moyenne de 2,6/1 000 naissances mais a diminué graduellement par la suite, atteignant 0,9/1 000 en 2000, soit une réduction de 54 % (Persad et coll., 2002). En Ontario, une diminution de la prévalence de 1,13/1 000 à 0,58/1 000 avant et après l'enrichissement, soit une diminution de 48 %, a été constatée parmi des femmes suivies pour un dépistage anténatal (Ray et coll., 2002a). Aux États-Unis, la prévalence totale des AFTN est passée de 1.1/1 000 en 1995-1996 à 0.8 en 1999-2000, soit une diminution de 28 % (Mersereau et coll., 2004). L'ensemble de ces résultats indique que l'effet protecteur de l'enrichissement est d'autant plus grand que le taux de base des AFTN est élevé. Dans une intervention communautaire de promotion de l'utilisation de suppléments vitaminiques durant la période périconceptionnelle en Chine, le risque d'AFTN est passé de 4.8/1 000 à 0.7/1 000 dans le nord du pays, et est passé de 1.0/1 000 à 0.6/1 000 dans le sud, ce qui corrobore cette hypothèse d'une modification d'effet de l'acide folique en fonction du niveau de risque (Berry et coll., 1999).

Dans notre étude, les dossiers de suivi prénatal n'ont pas été consultés de façon systématique et il manque beaucoup d'information sur les examens de dépistage des malformations congénitales. Les données qui sont disponibles indiquent que la grande majorité des diagnostics prénatals résultent d'une échographie (98 % des cas). Au Canada, l'échographie obstétricale a été introduite au début des années soixante-dix et cet examen de dépistage est devenu de routine au milieu des années quatre-vingt. En 1994, la Société des Gynécologues et des Obstétriciens du Canada a recommandé la pratique d'un examen de dépistage des malformations fœtales entre la 16^e et la 29^e semaine de grossesse (SOGC, 1994). Lorsque pratiqué dans des circonstances idéales avec du matériel performant et par du personnel très qualifié et attentif, la sensibilité de l'examen peut atteindre 97 % et la spécificité 100 % pour le diagnostic des AFTN (Lennon et coll., 1999). En pratique courante, les résultats peuvent être moindres. En Europe, une enquête réalisée dans 11 pays a montré que 96 % des cas d'anencéphalie et 68 % des cas de spina bifida avaient fait l'objet d'un diagnostic anténatal (Boyd et coll., 2000). Il ressort de notre étude que la proportion est seulement de 81 % pour l'anencéphalie et de 57 % pour le spina bifida. Toutefois, il existe une tendance vers l'amélioration de la performance. Durant la période d'étude, le dépistage par test biochimique à partir d'un échantillon de sang maternel a été introduit mais cet examen n'était pas systématique ni remboursé par l'assurance-maladie.

Le diagnostic anténatal et les interruptions volontaires de grossesse qui en résultent contribuent de façon importante à réduire la fréquence des AFTN parmi les naissances. Durant la période d'étude, la proportion d'avortements était de 87 % pour l'anencéphalie, de 60 % pour l'encéphalocèle et de 49 % pour le spina bifida. Pour l'ensemble des AFTN, on n'a pas observé de tendance statistiquement significative dans la proportion d'interruptions volontaires de grossesse entre 1993 et 2002. Cela signifie que la diminution spectaculaire de la fréquence des AFTN à la naissance constatée par les cliniciens résulte essentiellement d'une diminution des cas parmi les fœtus suite à l'enrichissement de la chaîne alimentaire par l'acide folique.

5. CONCLUSION

Les fichiers Med-Echo, de mortinaissances et de décès infantiles sont des sources très sensibles pour l'identification des anomalies de fermeture du tube neural. Cependant, la consultation des dossiers médicaux s'avère indispensable pour exclure les erreurs de codification et valider les diagnostics imprécis. L'implantation du programme d'enrichissement des aliments en acide folique a été suivie d'une réduction de prévalence de 46 % des anomalies de fermeture du tube neural dans la province de Québec. Cette diminution ne peut être expliquée par une augmentation de la consommation de suppléments vitaminiques durant la période périconceptionnelle. Le dépistage anténatal des malformations par échographie permet de réduire fortement le fardeau de la maladie. Durant la période 1993-2002, toutefois, les pratiques de dépistage ont peu changé et cela n'explique pas la diminution spectaculaire de fréquence des AFTN constatée parmi les naissances. La politique d'enrichissement de la chaîne alimentaire par l'acide folique est efficace et devrait se poursuivre selon les normes actuelles.

6. RÉFÉRENCES

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, et coll. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-90.

Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1509-19.

Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Jacobsen JS. Spina bifida outcome: A 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34 : 114-20.

Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE, et coll.. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000; 7: 169-74.

Buccimazza S, Molteno C, Dunne T. Preschool follow-up of a cohort of children with myelomeningocele in Cape Town, South Africa. *Ann Trop Paediatr* 1999; 19: 245-52.

Buccimazza SS, Molteno CD, Dunne TT, Viljoen DL. Prevalence of neural tube defects in Cape Town, South Africa. *Teratology* 1994; 50:194-9.

Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Stone D, Milan M. Are omphalocele and neural tube defects related congenital anomalies? Data from 21 registries in Europe (EUROCAT). *Am J Med Genet* 1997; 72 : 79-84.

Canada Gazette. Food and drugs regulations-amendments. SOR/ 96-527. Part II 1996, schedule 1060.

Canada Gazette. Regulatory impact analysis statement. SOR/98-550. Part II 1998, 132: 3029-33.

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 159-66

Casari EF, Farrall M. A longitudinal study of cognitive abilities and achievement status in children with myelomeningocele and their relationship with clinical types. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 52-54.

Crane JMG, Sun C, Hutchens D, Crowley M. The epidemiology of neural tube defects in Newfoundland and Labrador. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001; 23: 510-14.

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.

Date I, Yagyu Y, Asari S, Ohmoto T. Long-term outcome in surgically treated spina bifida cystica. *Surg Neurol* 1993; 40: 471-5.

De Wals P, Rusen DI, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trends in Prevalence of Neural Tube Defects in Quebec. *Birth Defects Research (Part A)* 2003; 67: 919-23.

De Wals P, Tairou F, Van Allen MI et coll. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135-142.

Dudin A. Neural tube defect among Palestinians: a hospital-based study. *Ann Trop Paediatr.* 1997; 17 : 217-22.

Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. New York: Oxford University Press, 1992.

Food and Drug Administration. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; folic acid (folacin); final rule. *Fed Regist* 1996; 61: 8781-97.

Friel JK, Frecker M, Fraser FC. Nutritional patterns of mothers of children with neural tube defects in Newfoundland. *Am J Med Genet* 1995;55: 195-9.

Institute of Medicine. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients (1998). Dietary reference intakes thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. National Academy Press, Washington DC.

Johnson KC, Rouleau J. Temporal trends in Canadian birth defects birth prevalences, 1979-1993. *Can J Pub Health* 1997 ; 88 : 169-176.

Kallen B, Cocchi G, Knudsen LB, et coll. International study of sex ratio and twinning of neural tube defects. *Teratology* 1994; 50: 322-31.

Lemire RJ. Neural tube defects. *J Am Med Assoc* 1988; 259: 558-62.

Lennon CA, Gray DL. Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 562-6.

Liu S, West R, Randell E, et coll. A comprehensive evaluation of food with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2004; 4: 1-10.

McDonnell RJ, Johnson Z, Delaney V, Dack P. East Ireland 1980-1994: epidemiology of neural tube defects. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 782-8.

McNeely PD, Howes WJ. Ineffectiveness of dietary folic acid supplementation on the incidence of lipomyelomeningocele: pathogenetic implications. *J Neurosurg.* 2004; 100 (2 Suppl Pediatrics) : 98-100.

Mersereau P, Kilker K, Carter H, et coll. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR* 2004; 53: 362-365.

Morin P, De Wals P, Noiseux M, Niyonsenga T, St-Cyr-Tribble D, Tremblay C. Pregnancy planning and folic acid supplement use: results from a survey in Quebec. *Prev Med* 2002a; 35: 143-9.

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* 2002b; 93: 259-63.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.

Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multi-vitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141-5.

Nevin NC, Weatherall JAC. Illustrated guide to malformations of the central nervous system at birth. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983.

Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 632-6.

Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Can Med Assoc J* 2002; 167: 241-45.

Quinlivan EP, Gregory JF 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 221-5.

Rankin J, Glinianaia S, Brown R, Renwick M. The changing prevalence of neural tube defects: A population-based study in the North of England, 1984–1996. Northern Congenital Abnormality Survey Steering Group. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 104-

Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC. Association of neural tube defects and folic acid food fortification. *Lancet* 2002a; 360: 2047-48.

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* 2002b; 13: 238-40.

Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DEC. Declining Rate of Folate Insufficiency Among Adults Following Increased Folic Acid Food Fortification in Canada. *Can J Public Health* 2002c; 93: 249-53.

Reisch HS, Flynn MA. Folic acid and the prevention of neural tube defects (NTDs). Challenges and recommendations for public health. *Can J Public Health* 2002; 93: 254-8.

Rittler M, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 13-9.

Roberts HE, Moore CA, Cragan JD, Fernhoff PM, Khoury MJ. Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence of neural tube defects, Atlanta, 1990-1991. *Pediatrics* 1995; 96: 880-3.

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: 219-26.

Singhal B, Mathew KM. Factors affecting mortality and morbidity in adult spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9: 31-32.

Sipek A, Horacek J, Gregor V, Rychtarikova J, Dzurova D, Masatova D. Neural tube defects in the Czech Republic during 1961-1999: incidences, prenatal diagnosis and prevalences according to maternal age. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 501-7.

Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC). Diagnostic prenatal. Brochure d'éducation publique. Avril 2001. (www.sogc.org/pub ed/prenatalDiagnosis/prenatal f.pdf).

Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC). Directives cliniques: Lignes directives sur l'utilisation de l'échographie pour les soins prénatals courants. *J SOGC* 1999; 78. (http://sogc.medical.org/SOGCnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/ps105_f.pdf).

Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC). Lignes directrices concernant l'exploration par ultrasons en obstétrique et en gynécologie. *Directives Cliniques en Obstétrique* 1994; 8: 1-7.

SOGC Genetics Committee. Recommendations on the use of folic acid for the prevention of neural tube defects. *J SOGC* 1993; Supplement:41-6.

Suitor CW, Bailey LB. Dietary folate equivalents: interpretation and application. *J Am Diet Assoc* 2000, 100: 88-94.

Tairou F, De Wals P, Bastide A. Validity of death and stillbirth certificates and hospital discharge summaries for the identification of neural tube defects in Quebec City. *Chron Dis Can*, Accepted for publication.

Tuncbilek E, Boduroglu K, Alikasifoglu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305.

Verhoef M, Lurvink M, Barf HA, et coll. High prevalence of incontinence among young adults with spina bifida: description, prediction and problem perception. *Spinal Cord* 2005; 43: 331-40.

Vieira AR. Birth order and neural tube defects: a reappraisal. *J Neurol Sci* 2004; 217: 65-72.

Wong L-YC, Paulozzi LJ. Survival of infants with spina bifida: a population study, 1979-1994. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001, 15: 374-78.

Zurmohle UM, Homman T, Schroeter C, Rothgerber H, Hommel G., Ermert JA. Psychosocial adjustment of children with spina bifida. *J Child Neurol* 1998; 13: 64-70.

ANNEXE 1

LISTE DES HÔPITAUX QUI ONT PARTICIPÉ À L'ÉTUDE

ANNEXE 1 : LISTE DES HÔPITAUX QUI ONT PARTICIPÉ À L'ÉTUDE

Hôpital Général du Lakeshore
Réseau Santé Richelieu-Yamaska
Centre hospitalier Laurentien
Hôtel-Dieu de Lévis
Centre hospitalier de Val-d'Or
Centre hospitalier de l'Archipel
Hôtel-Dieu d'Alma
Centre hospitalier de la région de l'Amiante
Centre hospitalier Hôtel-Dieu d'Amos
Hôtel-Dieu d'Arthabaska
Hôtel-Dieu de Saint-Jérôme
Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins
Hôpital Santa Cabrini
Centre hospitalier Baie-des-Chaleurs
Hôpital Chibougamau limitée
Hôpital de Chicoutimi inc.
Hôpital de Montréal pour enfants
Hôpital Christ-Roi
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
Hôpital Notre-Dame de Sainte-Croix
Hôpital Sainte-Croix
Hôpital Notre-Dame
Centre hospitalier de Gaspé
Centre hospitalier régional du Grand-Portage
Hôtel-Dieu de Montmagny
Hôtel-Dieu de Roberval
Centre hospitalier Le Gardeur
Centre de santé Saint-Jean-Eudes
Centre de santé Sainte-Famille
Centre hospitalier Gatineau Mémorial
Hôpital Jeffery Hale
Hôpital du Haut-Richelieu
Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis
Centre hospitalier de Lac-Mégantic
Hôpital Saint-Justine
Centre hospitalier de LaSalle
Cité de la Santé de Laval

Centre hospitalier de l'Université Laval
Centre hospitalier régional de la Mauricie
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Hôpital Saint-Luc
Centre de santé Tulattavik de l'Ungava
Centre hospitalier de St. Mary
Centre hospitalier Rouyn-Noranda
Centre hospitalier de Granby
Centre hospitalier Saint-Eustache
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Centre hospitalier régional de Sept-Îles
Hôpital de l'Enfant Jésus
Hôpital Notre-Dame-de-Fatima
Centre Hospitalier Sainte-Marie
Hôpital Cloutier CHR de la Mauricie
Centre hospitalier Jonquière
Hôpital du Suroît
Hôtel-Dieu de Sorel
Hôpital du Saint-Sacrement
Centre hospitalier de Chandler
Centre hospitalier régional de Rimouski
Hôpital Saint-François d'Assise
Hôpital Royal Victoria
Centre hospitalier Pierre-Boucher
Centre hospitalier régional de Lanaudière
Conseil Cri de la santé et des services sociaux
Pavillon Le Royer
Centre de santé Inuulitsivik
Centre hospitalier Anna-Laberge
Centre hospitalier Saint-Georges de Beauce
Centre hospitalier Saint-Joseph de Trois-Rivières
Hôpital des Monts

