

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 octobre 2024

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'actualisation de l'état des connaissances sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural par les folates

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 15 janvier 2023 par la Direction générale de la santé pour la réalisation de l'expertise suivante : actualisation de l'état des connaissances sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural par les folates.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) ont des expressions cliniques de gravité variable, allant de spina bifida à l'anencéphalie. Le dépistage de ces anomalies est réalisé lors des examens de suivi échographique de la femme enceinte, et la gravité du tableau peut conduire à des interruptions médicales de grossesse (IMG).

Les facteurs de risque des AFTN comprennent les antécédents familiaux d'AFTN, les traitements médicamenteux (antiépileptiques, acide valproïque), le diabète, l'obésité et un statut insuffisant en folates chez la mère dans la période périconceptionnelle qui est un déterminant majeur.

En France, d'après les données biologiques des études ENNS et Esteban réalisées par Santé publique France, la part des femmes adultes en âge de procréer (18-49 ans non ménopausées) présentant un déficit en folates sériques a quasiment doublé passant de 7,2 % en 2006 à 13,4 % en 2015. Cette augmentation touche toutes les classes d'âge en étant plus marquée chez les femmes les moins diplômées. En 2015, cette prévalence s'élevait à 21,9 % chez les femmes déclarant un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat, tandis qu'elle était de 5,8 % chez celles déclarant un niveau de diplôme supérieur à Bac+3) (Équipe de surveillance et d'épidémiologie 2019).

De plus, les résultats de l'Enquête nationale périnatale de 2021 révèlent que la prévention des AFTN par la prise d'acide folique est mise en place trop tardivement puisque moins d'un tiers des femmes ayant accouché (28,3%) avaient commencé à prendre un complément d'acide folique avant leur grossesse (Cinelli *et al.* 2022). De plus, aucune information sur le statut en vitamine B9 des femmes supplémentées n'est disponible.

Pour réduire la prévalence des AFTN, plus de quatre-vingts pays ont mis en place depuis plusieurs années un enrichissement en acide folique d'aliments de consommation courante (le plus souvent les farines, parfois seulement le pain ou les produits céréaliers) (Quinn *et al.* 2024).

En 2017, le HCSP soulignait que la proportion de femmes prenant de l'acide folique en période périconceptionnelle demeurait faible en France et a formulé en ce sens des recommandations visant à « diffuser une information massive auprès des femmes en âge de procréer et des professionnels de santé quant à l'importance cruciale de la supplémentation qui devrait être débutée en amont de la conception et prolongée 3 mois après¹», et visant à « reconsidérer la question de l'enrichissement systématique d'aliments largement consommés (...) » (HCSP, 2017, p.88). Cette question a été de nouveau soulignée dans un avis plus récent du HCSP relatif à la révision des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes et allaitantes (HCSP 2022).

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé a demandé à l'Anses de mettre à jour les connaissances sur l'efficacité des folates dans la prévention des AFTN, de réaliser une analyse de situation du statut en folates des femmes en désir de grossesse, et d'émettre des recommandations d'actions de santé publique à mener pour améliorer la prévention des AFTN.

Il a ainsi été demandé à l'Anses de mener :

1. une analyse bibliographique sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN ;
2. une évaluation du risque d'augmentation de l'incidence des AFTN lié à l'augmentation du risque de déficit en folates observé en France entre 2006 et 2015 (Esteban) en se fondant notamment sur les données d'évolution de l'incidence d'AFTN en France collectées par Santé publique France (notamment en 2013 et 2021), au regard des recommandations sur la supplémentation préconceptionnelle ;
3. un parangonnage international identifiant les stratégies et mesures mises en œuvre dans d'autres pays pour réduire les AFTN et leurs évaluations ;
4. une analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation ;

¹ 0,4 mg/jour pour l'ensemble des femmes et 5 mg/jour en cas d'antécédent.

Enfin, il a été demandé à l'Anses de proposer des recommandations d'actions de santé publique à mener en France pour améliorer la prévention des AFTN.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (janvier 2024) ».

La question 4 de la saisine sur l'analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation inclut une étude de la faisabilité d'une analyse coût-bénéfice de cette mesure. Par conséquent, l'Anses a nommé deux experts rapporteurs rattachés au comité d'experts spécialisé (CES) Analyse socio-économique. Par ailleurs, cinq experts rapporteurs, rattachés au CES Nutrition humaine, ont également été nommés pour l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES Nutrition humaine (CES pilote) et au CES Analyse socio-économique. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ces travaux ont été présentés et adoptés par le CES Nutrition humaine réuni le 5 septembre 2024.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Evaluation des prévalences entre 2012 et 2021 des anomalies de fermeture du tube neural en France

Les données de prévalence de naissances totales de fœtus/nouveau-nés porteurs d'AFTN de 2012-2021, issues de cinq registres français (Antilles, Auvergne, Bretagne, la Réunion et Paris), montrent une prévalence moyenne de 13,5 pour 10 000 naissances totales (incluant les interruptions médicales de grossesse et mort *in utero*) et 1,4 pour 10 000 pour les naissances vivantes. Cet écart s'explique par le recours aux interruptions médicales de grossesse (IMG) réalisées à la suite d'un dépistage prénatal de ces anomalies. A noter que seules 10,5 % de ces anomalies étaient associées à un problème génétique identifié.

L'évolution de la prévalence des AFTN sur la période 2012-2021 montre une variation géographique avec notamment des prévalences plus élevées pour les registres de Bretagne et de l'île de la Réunion. Plusieurs hypothèses de facteurs de risques pour l'île de la Réunion peuvent expliquer cette hausse de prévalence, notamment des apports insuffisants en folates et une supplémentation insuffisante en acide folique, en partie dans des zones d'accès plus difficiles aux soins et à l'information médicale ainsi qu'un diabète maternel plus fréquent qu'en France métropolitaine.

Pour conclure, les données issues de ces registres ne sont pas suffisantes à l'heure actuelle pour expliquer les évolutions temporelles de prévalence des AFTN et les disparités territoriales observées.

3.2. Revue systématique sur l'efficacité de la supplémentation et de l'enrichissement en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural

3.2.1. Méthode de la revue systématique et évaluation du poids des preuves

La méthode de la revue systématique et de l'évaluation du poids des preuves est détaillée dans le rapport (cf. sections 3.1 et 3.2). Deux revues systématiques ont été menées : l'une pour étudier l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN, l'autre pour étudier l'efficacité de l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique pour réduire le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Pour chacune de ces revues, les questions ont été formalisées par l'approche PECO (*Population Exposure Comparator Outcome*²) et les critères d'inclusion et d'exclusion ont été déterminés en amont par le CES Nutrition humaine (Figure 8, Figure 9, Tableau 3).

3.2.2. Revue systématique sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'anomalies de fermeture du tube neural

La revue systématique a retenu 37 articles scientifiques publiés entre 1989 et 2022 portant sur la relation entre la supplémentation en acide folique et le risque d'AFTN.

Trois articles reposent sur des études randomisées contrôlées (Czeizel 1993; Czeizel et Dudás 1992; MRC Vitamin Study Research Group 1991).

Onze articles portent sur des études de cohorte prospectives (Czeizel, Dobó et Vargha 2004; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kurdi *et al.* 2019; Milunsky *et al.* 1989; Moore *et al.* 2003; Zhou *et al.* 2022; Gildestad *et al.* 2020; J. Liu *et al.* 2018; Nishigori *et al.* 2019; Stevenson *et al.* 2000).

Trois articles concernent des études d'intervention non contrôlées (G. Chen *et al.* 2008; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Berry *et al.* 1999).

Dix-neuf articles relatent des études cas-témoins (Bower *et al.* 2004; Bower et Stanley 1992; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Chandler *et al.* 2012; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; De Marco *et al.* 2011; Gong *et al.* 2010; Gong *et al.* 2016; Kancherla *et al.* 2017; Kondo *et al.* 2015; Mills *et al.* 1989; Nili et Jahangiri 2006; Shaw *et al.* 1995; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Al Rakaf *et al.* 2015).

Un article rapporte une étude écologique (Klusmann *et al.* 2005).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (un article), en Arabie-Saoudite (deux articles), en Australie (deux articles), au Bangladesh (un article), en Chine (huit articles), aux États-Unis (dix articles), en Hongrie (quatre articles), en Iran (un article), en Italie (un article), au Japon (deux articles), au Mexique (un article), en Norvège (un article), aux Pays-Bas (un article) et

² Dans une recherche systématique, un PECO est un inventaire fixant les paramètres qui vont être étudiés concernant la population, l'exposition, le comparateur, l'indicateur de santé.

en Suède (deux articles). Une dernière étude a été conduite de façon multicentrique au Royaume-Uni, en Hongrie, en Israël, en Australie, au Canada, en URSS et en France.

Le nombre de participantes variait de 106 (Kancherla *et al.* 2017) à 888 294 (Gildestad *et al.* 2020). L'âge moyen des mères allait de 22 ans (Kancherla *et al.* 2017) à 32 ans (Nishigori *et al.* 2019).

Les origines ethniques des participantes n'étaient rapportées que dans les études américaines et l'étude italienne. Dans, ces études, les participantes étaient majoritairement des femmes « blanches non hispaniques » (Chandler *et al.* 2012; Sotres-Alvarez *et al.* 2013), des femmes « blanches » (Mills *et al.* 1989; Thompson *et al.* 2003), des femmes « hispaniques » (Shaw *et al.* 1995) et d'origine mexicaine (Suarez *et al.* 2000). L'étude italienne incluait exclusivement des femmes « blanches » (De Marco *et al.* 2011).

■ Exposition et comparateur

Dans toutes les études, l'exposition était la prise d'acide folique (seul ou en association avec des minéraux ou d'autres vitamines). Elle était comparée à une absence de prise d'acide folique. Le détail des expositions est fourni dans l'évaluation stratifiée par la suite.

■ Évaluation des AFTN

Les AFTN étaient définies selon les 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies (CIM) dans huit articles (Gildestad *et al.* 2020; Kurdi *et al.* 2019; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Stevenson *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Moore *et al.* 2003). Dans un article, les cas d'AFTN ont été rapportés par une association de patients (Kondo *et al.* 2015). Dans les autres articles, les auteurs ont rapporté avoir identifié les cas d'AFTN par l'intermédiaire de diagnostics médicaux (Al Rakaf *et al.* 2015; Berry *et al.* 1999; Bower *et al.* 2004; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Chandler *et al.* 2012; G. Chen *et al.* 2008; Czeizel 1993; Czeizel, Dobó et Vargha 2004; Czeizel et Dudás 1992; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; De Marco *et al.* 2011; Gong *et al.* 2010; Gong *et al.* 2016; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kancherla *et al.* 2017; Klusmann *et al.* 2005; J. Liu *et al.* 2018; Mills *et al.* 1989; Milunsky *et al.* 1989; MRC Vitamin Study Research Group 1991; Nili et Jahangiri 2006; Nishigori *et al.* 2019; Shaw *et al.* 1995; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; Zhou *et al.* 2022; Bower et Stanley 1992).

Dans dix-huit articles, la définition des AFTN recouvre les anencéphalies, spina bifida et encéphalocèles (Bower *et al.* 2004; Bower et Stanley 1992; J. Liu *et al.* 2018; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Milunsky *et al.* 1989; MRC Vitamin Study Research Group 1991; Nishigori *et al.* 2019; Stevenson *et al.* 2000; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Berry *et al.* 1999; Czeizel et Dudás 1992; Klusmann *et al.* 2005; Mills *et al.* 1989; Shaw *et al.* 1995; Zhou *et al.* 2022). Dans quatre articles, la définition des AFTN recouvre seulement les anencéphalies et spina bifida (Al Rakaf *et al.* 2015; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Chandler *et al.* 2012; Czeizel, Dobó et Vargha 2004). Dans trois articles, seul le spina bifida était considéré (De Marco *et al.* 2011; Kancherla *et al.* 2017; Kondo *et al.* 2015). Dans douze articles, les AFTN n'étaient pas définies (G. Chen *et al.* 2008; Czeizel 1993; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; Gildestad *et al.* 2020; Gong *et al.* 2010; Gong *et al.* 2016; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kurdi *et al.* 2019; Moore *et al.* 2003; Nili et Jahangiri 2006; Sotres-Alvarez *et al.* 2013).

- Analyse des résultats

- AFTN totales

Dans treize articles, pour lesquels la dose d'acide folique prise en période périconceptionnelle était connue, cette prise comparée à une absence de prise était associée à un risque ou une prévalence plus faible d'AFTN (Berry *et al.* 1999; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; Gong *et al.* 2010; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Klusmann *et al.* 2005; Kondo *et al.* 2015; J. Liu *et al.* 2018; Nili et Jahangiri 2006; Shaw *et al.* 1995; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Zhou *et al.* 2022; Gong *et al.* 2016).

Dans l'étude de Shaw *et al.*, stratifiée sur l'origine ethnique, l'association entre la prise d'acide folique dans les trois mois après la conception et une réduction du risque d'AFTN n'était significative que chez les femmes « blanches non hispaniques » (Shaw *et al.* 1995).

Dans neuf articles, la prise de compléments alimentaires contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque ou une prévalence plus faible d'AFTN (Milunsky *et al.* 1989; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Moore *et al.* 2003; Thompson *et al.* 2003; MRC Vitamin Study Research Group 1991; G. Chen *et al.* 2008; Czeizel, Dobó et Vargha 2004; Chandler *et al.* 2012; Stevenson *et al.* 2000). Néanmoins un article n'a pas rapporté la dose d'acide folique utilisée dans les compléments alimentaires (Sotres-Alvarez *et al.* 2013).

Dans dix articles, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'acide folique, ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque d'AFTN (Mills *et al.* 1989 ; Nishigori *et al.* 2019; Bower *et al.* 2004; Bower et Stanley 1992; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Gildestad *et al.* 2020; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kurdi *et al.* 2019; Suarez *et al.* 2000). Parmi ces dix articles, deux n'ont pas rapporté la dose d'acide folique présente dans les compléments alimentaires (Bower et Stanley 1992; Carmichael, Yang et Shaw 2010).

Trois articles n'ont pas présenté d'analyse statistique ou d'évolution de la prévalence d'AFTN (Al Rakaf *et al.* 2015; Czeizel 1993; Czeizel et Dudás 1992).

- Anencéphalie

Les quatre études portant sur la prise d'une dose connue d'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, ont montré que l'acide folique était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Martinez de Villarreal *et al.* 2002; J. Liu *et al.* 2018; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Gong *et al.* 2016).

Dans deux articles, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'une dose connue d'acide folique, ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à l'absence de prise d'acide folique, et le risque d'anencéphalie (Thompson *et al.* 2003; Shaw *et al.* 1995).

- Spina bifida

Dans six articles, la prise d'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à une prévalence plus faible de spina bifida (De Marco *et al.* 2011; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Kondo *et al.* 2015; Gong *et al.* 2016; Shaw *et al.* 1995; Kancherla *et al.* 2017). Néanmoins, un article n'a pas rapporté la dose d'acide folique utilisée dans les compléments alimentaires (Kancherla *et al.* 2017).

Dans un article, la prise de compléments alimentaires contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle dont la dose était connue, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque plus faible de spina bifida (Thompson *et al.* 2003).

Dans trois articles, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'une dose connue d'acide folique ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque de spina bifida (J. Liu *et al.* 2018; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013).

■ Encéphalocèle

Dans un article, la prise d'acide folique en période périconceptionnelle dont la dose était connue, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque ou prévalence plus faible d'encéphalocèle (Gong *et al.* 2016)

Dans un autre article, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'acide folique, ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle dont la dose était connue, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque d'encéphalocèle (J. Liu *et al.* 2018).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Dans la majorité des articles, les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, sur 37 articles 14 présentent des résultats sans aucun ajustement (Al Rakaf *et al.* 2015; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; Klusmann *et al.* 2005; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Nili et Jahangiri 2006; Stevenson *et al.* 2000; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Zhou *et al.* 2022; Czeizel 1993; Czeizel et Dudás 1992; Kurdi *et al.* 2019; J. Liu *et al.* 2018; Milunsky *et al.* 1989; MRC Vitamin Study Research Group 1991), 9 articles présentent des résultats ajustés, mais sur aucun des facteurs de confusion clés (Berry *et al.* 1999; Bower *et al.* 2004; Czeizel, Dobó et Vargha 2004; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kancherla *et al.* 2017; Kondo *et al.* 2015; Nishigori *et al.* 2019; Shaw *et al.* 1995) tandis que 2 articles rapportent des résultats ajustés sur l'ensemble des facteurs de confusion clés (Carmichael, Yang et Shaw 2010; Gong *et al.* 2016). Les 12 articles restants ont ajusté les résultats seulement sur une partie des facteurs de confusion clés : 2 n'ont pas rapporté d'ajustement sur les indicateurs de position socio-économiques (De Marco *et al.* 2011; Thompson *et al.* 2003), 5 n'ont pas rapporté d'ajustement sur les indicateurs ethniques (Bower et Stanley 1992; Gong *et al.* 2010; Moore *et al.* 2003; Suarez *et al.* 2000; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013) et 7 n'ont pas rapporté d'ajustement sur la consommation d'alcool (Bower et Stanley 1992; Gong *et al.* 2010; Mills *et al.* 1989; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013). De plus, 9 articles n'ont pas précisé les doses consommées ou les recommandations nationales, ce qui est un biais dans la classification des expositions (B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kancherla *et al.* 2017; Kurdi *et al.* 2019; Milunsky *et al.* 1989; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Stevenson *et al.* 2000; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003). Un article n'a également pas rapporté les données sur les interruptions volontaires ou

médicales de grossesse (IVG) et le nombre de mort-nés de façon homogène selon les Etats et n'a pas décrit les types d'AFTN (Sotres-Alvarez *et al.* 2013).

Les grilles d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN sont présentées dans le rapport (section 3.3).

- **Concordance des résultats** : 23 articles rapportant des résultats concernant la diminution du risque d'AFTN totales lorsqu'une supplémentation en acide folique est mise en place en période périconceptionnelle sont concordants. Néanmoins, 10 articles sur les 36 portant sur les AFTN totales n'ont pas mis en évidence d'association.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Pour les études prospectives observationnelles, la taille des échantillons était souvent trop faible étant donné la rareté des événements. Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. La précision des estimations était généralement modérée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les articles inclus portent sur des populations dont les paramètres socio-économiques sont variés et ne sont donc pas toujours généralisables à la population française.

■ Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'une supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle est associée à une diminution du risque d'AFTN totales pour les enfants nés de ces grossesses. Le poids des preuves est modéré³.

3.2.3. Revue systématique sur l'efficacité de l'enrichissement systématique en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural

La revue systématique a retenu 37 articles publiés entre 2002 et 2023 portant sur la relation entre l'enrichissement systématique en acide folique et le risque d'AFTN.

Un article rapporte une étude d'intervention (H. Wang *et al.* 2016).

Un autre porte sur une étude cas-témoins (Mosley *et al.* 2009).

Un autre concerne une étude avant-après (Abdollahi *et al.* 2011) et les 34 articles restants présentent des études écologiques (Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010; Amarin et Obeidat 2010; Arth *et al.* 2016; Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; L.T. Chen et Rivera 2004; Cortés *et al.* 2012; De Wals *et al.* 2003; De Wals *et al.* 2008; De Wals *et al.* 2007; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Godwin *et al.* 2008; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; Hertrampf et Cortés 2004; Honein *et al.* 2001; House *et al.* 2006; S. Liu *et al.* 2004; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010; López-Camelo *et al.* 2005; Mathews, Honein et

³ Les niveaux possibles de poids des preuves sont « élevé », « modéré », « faible » et « non estimable »

Erickson 2002; Orioli *et al.* 2011; Pardo *et al.* 2022; Persad *et al.* 2002; Safdar *et al.* 2007; Santos *et al.* 2016; Sayed *et al.* 2008; Simmons *et al.* 2004; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Afrique du Sud (un article), en Arabie-Saoudite (un article), en Argentine (un article), au Brésil (deux articles), au Canada (sept articles), au Chili (quatre articles), en Chine (un article), au Costa-Rica (trois articles), aux États-Unis (onze articles), en Iran (deux articles), en Jordanie (un article), à Oman (un article). Deux autres articles ont conduit des analyses multicentriques. Dans le premier de ces articles, les pays inclus étaient l'Argentine, le Brésil et le Chili, dans le second, les analyses ont porté sur 58 pays.

Le nombre de naissances variait de 565 (Mosley *et al.* 2009) à plus de 17 millions (Santos *et al.* 2016). L'âge des mères allait de 26 ans (médiane) (Mosley *et al.* 2009) à 32 ans (moyenne) (Abdollahi *et al.* 2011).

Les origines ethniques des participantes n'étaient rapportées que dans certaines études américaines, sans que la proportion soit toujours précisée (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Simmons *et al.* 2004). Le seul article dont l'information était disponible rapportait des participantes qui étaient majoritairement des femmes « blanches non hispaniques » (Mosley *et al.* 2009).

■ Exposition et comparateur

Dans les études, l'exposition était l'enrichissement systématique des aliments en acide folique. L'ingrédient vecteur était la farine de blé dans la majorité des études, avec des doses allant de 140 µg/100 g de farine de blé (États-Unis) à 500 µg/100 g de farine de blé (Oman). Le Costa-Rica enrichit la farine de blé (150 µg/100 g à partir de 1997, puis 180 µg/100 g à partir de 2002), le lait (40 µg/250 mL), la farine de maïs (130 µg/100 g) et le riz (180 µg/100 g). Le Canada enrichit la farine de blé (150 µg/100 g), la semoule de maïs (150 µg/100 g) et les pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g).

Le comparateur était, pour la plupart des études, les périodes pré-enrichissement.

■ Évaluation des AFTN

Dans 16 articles sur 37, les AFTN étaient définies selon les 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies (Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010; Amarín et Obeidat 2010; Bidondo *et al.* 2015; Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; De Wals *et al.* 2003; De Wals *et al.* 2007; Godwin *et al.* 2008; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; S. Liu *et al.* 2004; Orioli *et al.* 2011; Santos *et al.* 2016; Simmons *et al.* 2004; H. Wang *et al.* 2016; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002).

Dans les autres 21 articles restants, les auteurs ont rapporté avoir identifié les cas d'AFTN par l'intermédiaire de diagnostics médicaux (Abdollahi *et al.* 2011; Arth *et al.* 2016; Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; CDC 2004; L.T. Chen et Rivera 2004; Cortés *et al.* 2012; De Wals *et al.* 2008; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Hertrampf et Cortés 2004; Honein *et al.* 2001; House *et al.* 2006; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010; López-Camelo *et al.* 2005; Mathews, Honein et Erickson 2002; Mosley *et al.* 2009; Pardo *et al.* 2022; Persad *et al.* 2002; Safdar *et al.* 2007; Sayed *et al.* 2008).

Dans 15 articles, la définition des AFTN recouvrait les anencéphalies, spina bifida et encéphalocèles (Abdollahi *et al.* 2011; Amarín et Obeidat 2010; Barboza-Argüello Mde *et al.*

2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; De Wals *et al.* 2003; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; Hertrampf et Cortés 2004; House *et al.* 2006; S. Liu *et al.* 2004; Pardo *et al.* 2022; Persad *et al.* 2002; Sayed *et al.* 2008; H. Wang *et al.* 2016; Dean, Pauly et Stevenson 2020). Dans 3 articles, la définition des AFTN recouvrait les anencéphalies, spina bifida et céphalocèles (Cortés *et al.* 2012; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010; De Wals *et al.* 2007). Dans 11 articles la définition des AFTN recouvrait seulement les anencéphalies et spina bifida (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; Forrester et Merz 2005; Godwin *et al.* 2008; Honein *et al.* 2001; López-Camelo *et al.* 2005; Mathews, Honein et Erickson 2002; Mosley *et al.* 2009; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Dans 3 articles, seul le spina bifida était considéré (De Wals *et al.* 2008; Orioli *et al.* 2011; Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010). Dans 5 articles, les AFTN n'étaient pas définies (Arth *et al.* 2016; L.T. Chen et Rivera 2004; Safdar *et al.* 2007; Santos *et al.* 2016; Simmons *et al.* 2004).

- Analyse des résultats
 - AFTN totales

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans 10 articles rapportant des résultats obtenus aux Etats-Unis, l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100g), comparé aux périodes antérieures sans enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Honein *et al.* 2001; Mathews, Honein et Erickson 2002; Mosley *et al.* 2009; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Un article n'a pas mis en évidence cette association (Simmons *et al.* 2004). Dans l'article de Boulet *et al.*, stratifié sur l'origine ethnique, l'association entre l'enrichissement des farines en acide folique, comparé aux périodes antérieures sans enrichissement, et le risque d'AFTN totales n'était significative que chez les « blanches non hispaniques » (Boulet *et al.* 2008).

Dans 5 articles rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150 µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes antérieures sans enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (De Wals *et al.* 2003; De Wals *et al.* 2007; House *et al.* 2006; S. Liu *et al.* 2004; Persad *et al.* 2002).

Dans 2 articles rapportant des résultats au Chili, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes antérieures sans enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Cortés *et al.* 2012; Hertrampf et Cortés 2004). Un autre article au Chili, a évalué l'impact de la diminution de l'enrichissement des farines, de 220 à 180 µg/100 g en 2009, et n'a pas observé de différence dans la prévalence des AFTN totales (Pardo *et al.* 2022).

Dans 3 articles rapportant des résultats du Costa-Rica, l'enrichissement en acide folique de farines de blé (de 150 µg/100 g à partir de 1997 à 180 µg/100 g à partir de 2002), de farine de maïs (130 µg/100 g), du lait (40 µg/250 ml) et du riz (180 µg/100 g), comparé aux périodes antérieures sans enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; L.T. Chen et Rivera 2004).

Dans un article rapportant des résultats d'Arabie Saoudite, l'enrichissement des farines en acide folique (165 µg/100 g), comparé aux périodes antérieures sans enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Safdar *et al.* 2007).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans une étude d'intervention rapportant des résultats de Chine, l'enrichissement des farines en acide folique (200 µg/100 g), et en d'autres micronutriments (vitamine B1, B2, fer et zinc) dans onze villages, comparé à une farine non enrichie, était associé à un risque plus faible d'AFTN totales (H. Wang *et al.* 2016).

Dans 5 articles rapportant des résultats d'Iran, de Jordanie, d'Afrique du Sud, ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Abdollahi *et al.* 2011; Amarin et Obeidat 2010; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; Sayed *et al.* 2008; Santos *et al.* 2016).

- Anencéphalie

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans 7 articles rapportant des résultats des Etats-Unis, l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; Honein *et al.* 2001; Mathews, Honein et Erickson 2002; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Dans 4 articles, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'anencéphalie (Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Mosley *et al.* 2009; Simmons *et al.* 2004).

Dans un article rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150 µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque plus faible d'anencéphalie (De Wals *et al.* 2007). Dans 2 articles, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines de blé, semoule de maïs et pâtes alimentaires en acide folique, comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'anencéphalie (Godwin *et al.* 2008; Persad *et al.* 2002).

Dans 4 articles rapportant des résultats du Chili ou d'Argentine, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Cortés *et al.* 2012; López-Camelo *et al.* 2005; Pardo *et al.* 2022; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

Dans un article rapportant des résultats du Costa-Rica, l'enrichissement en acide folique de farines de blé (de 150 µg/100 g à partir de 1997 à 180 µg/100 g à partir de 2002), de farine de maïs (130 µg/100 g), du lait (40 µg/250 ml) et du riz (180 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Benavides-Lara *et al.* 2023).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans deux articles rapportant des résultats d'Iran ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Golalipour, Arabi et Vakili 2014; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010). Dans un article rapportant des résultats obtenus d'Afrique du Sud, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique

(150 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'anencéphalie (Sayed *et al.* 2008).

■ Spina bifida

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans 9 articles rapportant des résultats des États-Unis, l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Honein *et al.* 2001; Mathews, Honein et Erickson 2002; Simmons *et al.* 2004; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Dans 2 articles, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque de spina bifida (Boulet *et al.* 2008; Mosley *et al.* 2009).

Dans 4 articles rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150 µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (De Wals *et al.* 2008; De Wals *et al.* 2007; Godwin *et al.* 2008; Persad *et al.* 2002).

Dans 6 articles rapportant des résultats du Chili, d'Argentine et du Costa-Rica, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes antérieures sans pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; Cortés *et al.* 2012; López-Camelo *et al.* 2005; Pardo *et al.* 2022; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans 4 articles rapportant des résultats d'Iran, de Jordanie ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (Amarin et Obeidat 2010; Gosalipour, Arabi et Vakili 2014; Orioli *et al.* 2011; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

■ Encéphalocèle

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans un article rapportant des résultats des États-Unis, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'encéphalocèle (Dean, Pauly et Stevenson 2020).

Dans un article rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150 µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque plus faible d'encéphalocèle (De Wals *et al.* 2007).

Dans 5 articles rapportant des résultats du Chili, d'Argentine et du Costa-Rica, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'encéphalocèle ou de céphalocèle (Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; Cortés *et al.* 2012; Pardo *et al.* 2022; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans 2 articles rapportant des résultats d'Iran ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'encéphalocèle (Golalipour, Arabi et Vakili 2014; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Dans la majorité des articles, les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, seuls 6 articles présentent des résultats ajustés (Abdollahi *et al.* 2011; Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Mosley *et al.* 2009; Simmons *et al.* 2004). Ces articles ont ajusté seulement sur une partie des facteurs de confusion clés : 5 articles n'ont pas rapporté d'ajustement sur au moins un des indicateurs de position socio-économiques (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; Dean, Pauly et Stevenson 2020; Mosley *et al.* 2009; Simmons *et al.* 2004) et un article n'a pas rapporté d'ajustement sur les indicateurs ethniques (Abdollahi *et al.* 2011). De plus, 2 articles ont des expositions mal définies car se situant au début de l'enrichissement (CDC 2004; Honein *et al.* 2001) et un article ne présente qu'une hypothèse de niveaux d'enrichissement (Arth *et al.* 2016). Pour 17 articles, les données manquantes étaient différentielles⁴ (CDC 2004; Arth *et al.* 2016) ou les IMG, les avortements ou les mort-nés n'étaient pas pris en compte. Dans 3 articles, la codification des AFTN dans les bases de données était modifiée en cours d'étude (Bidondo *et al.* 2015; Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010; De Wals *et al.* 2003).
- **Concordance des résultats** : Les études rapportant des résultats concernant la diminution du risque d'AFTN totales lorsqu'un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est mis en place sont concordantes. Seul un article n'a pas mis en évidence d'association.
- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. La précision des estimations était généralement élevée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les articles inclus portent sur des populations dont les paramètres socio-économiques sont variés et ne sont donc pas toujours généralisables à la population française.

■ Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est associé à une diminution du risque d'AFTN totales. Le poids des preuves est modéré.

⁴ Différentielle : Répartition non aléatoire des données manquantes selon le niveau d'exposition ou du statut en fonction de la pathologie étudiée.

3.3. Parangonnage international des stratégies et mesures de prévention mises en œuvre dans d'autres pays

Les recommandations émises par des organisations de santé à l'échelle internationale pour la prévention des AFTN par la vitamine B9 varient selon les pays. Cependant, la plupart d'entre elles⁵ recommandent un régime alimentaire riche en folates ainsi qu'une supplémentation en acide folique de 400 µg/j durant la période périconceptionnelle (de 4 à 12 semaines avant la conception jusqu'à 8 à 12 semaines de grossesse) (Gomes, Lopes et Pinto 2016).

Par ailleurs, l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique pour prévenir les AFTN est une stratégie utilisée à l'échelle populationnelle depuis la fin des années 1990 et est maintenant en vigueur dans plusieurs dizaines de pays à travers le monde. Une revue systématique a répertorié les politiques d'enrichissement en acide folique dans le monde (Quinn *et al.* 2024). Parmi les 193 pays étudiés, 70 pays ont mis en place un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique. La base de données utilisée par les auteurs (Global Fortification data Exchange, GFDx) provient de la Food Fortification initiative⁶. Les données et rapports utilisés ont été examinés par les auteurs pour extraire les éléments des politiques d'enrichissement en acide folique et ont été corroborés par les sites internet gouvernementaux pour confirmer les différents détails des politiques d'enrichissement en acide folique. Les données sélectionnées pour établir les figures 11, 12 et les tableaux 9 et 10 (du rapport) issus de l'étude de Quinn *et al.* 2024, correspondent aux pays présentant une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation avec les vecteurs utilisés et les dates de législations de mise en place de cette politique. Les vecteurs d'enrichissement de l'alimentation en acide folique sont majoritairement des farines de blé, de maïs et le riz (cf. section 4 du rapport). Une cartographie des pays ayant mis en place une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est présentée en Figure 1.

⁵ 69,4% selon ce recensement appliqué à 36 pays économiquement développés ou émergents.

⁶ Global Fortification Data Exchange | GFDx – providing actionable food fortification data all in one place. <https://fortificationdata.org/>.

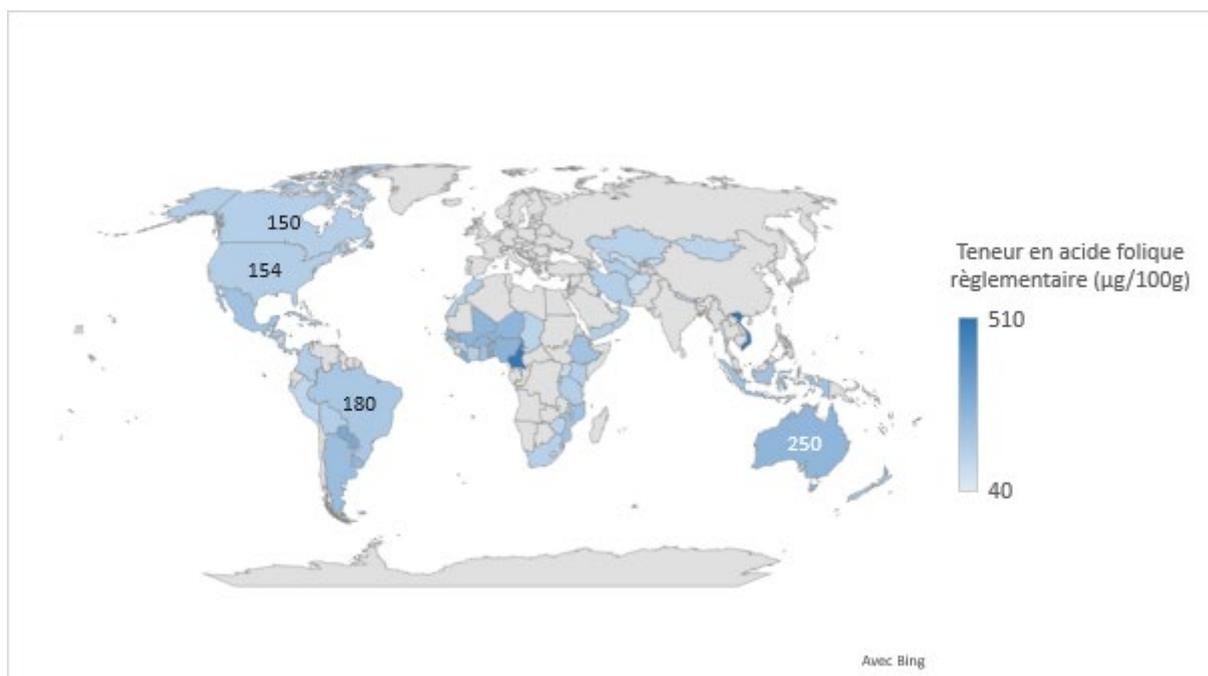


Figure 1 : Enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique par pays (données de Quinn, 2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)

En conclusion, l'enrichissement systématique est mis en place dans des pays occidentaux à l'exception de l'Europe et dans des pays d'Afrique, d'Amérique latine et dans certains pays d'Asie. La plupart des pays ont choisi des enrichissements entre 100 et 200 µg/100 g d'aliment vecteur.

3.4. Analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation

3.4.1. Critères d'évaluation de la pertinence d'un scénario de prévention

L'objectif de la simulation est d'estimer la capacité de l'enrichissement à réduire fortement la prévalence d'apport insuffisant en vitamine B9, dans la population des femmes en âge de procréer. Pour ce faire, deux niveaux d'enrichissement sont considérés. Pour chacun d'eux, les distributions d'apport en acide folique obtenues sont comparées, en seuil bas à l'apport satisfaisant (AS) de 600 µg/j, lequel a été défini au regard de la prévention du risque d'AFTN, et en seuil haut à la limite supérieure de sécurité (LSS) de 1000 µg/j.

3.4.2. Méthode des simulations

La méthode d'évaluation des apports en France est décrite dans le rapport (cf. section 5.1.1 et 5.1.2). Le choix de vecteur a été réalisé en reprenant les résultats de l'étude de l'Afssa recommandant la prise en compte de différents facteurs dont : les habitudes alimentaires des Français, le vecteur d'enrichissement, qui doit être technologiquement faisable et peu cher, pour ne pas pénaliser les catégories de populations à faible revenu (Afssa 2003).

Dans l'optique d'une analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique en acide folique dans l'alimentation, le vecteur alimentaire « farine de blé » (blanche et complète, tous types) a été ciblé.

Deux simulations d'enrichissement de la farine ont été testées au vu des résultats des travaux précédents de l'agence (Afssa 2003), avec des doses similaires à celles utilisées dans d'autres pays pratiquant l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique :

- Simulation 1 : 250 µg/100 g de farine
- Simulation 2 : 200 µg/100 g de farine

Les pertes liées à la cuisson et à la conservation des aliments n'ont pas été prises en compte.

3.4.3. Interprétation des résultats des simulations

Les résultats de la simulation 1 et de la simulation 2 sont décrits dans le rapport (5.1.3).

Les valeurs moyennes des deux simulations d'enrichissement montrent une augmentation des apports moyens en équivalents folates alimentaires (EFA) chez les femmes en âge de procréer. Si l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique permettrait d'atteindre la référence nutritionnelle pour la population (RNP) établie pour les adultes à 330 µg EFA/j pour 95 % (simulation 1 à 250 µg/100 g de farine) et 90 % (simulation 2 à 200 µg/100 g de farine) des femmes en âge de procréer, l'objectif est d'atteindre l'AS afin d'anticiper une éventuelle grossesse.

Dans les deux simulations, l'apport moyen en EFA des femmes en âge de procréer est supérieur à l'apport satisfaisant (AS) de 600 µg défini par l'Anses en 2021, dont l'objectif est de réduire le risque d'AFTN, pour les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Néanmoins, les simulations d'enrichissement montrent que 38 % des femmes en âge de procréer dans la simulation 1 et 47 % dans la simulation 2 n'atteignent pas cet AS. Ces résultats démontrent la nécessité de poursuivre les recommandations d'une supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle. Une attention particulière devra être portée aux populations excluant la farine de blé de leur alimentation pour raison médicale (maladie céliaque, allergies) ou pour d'autres motivations.

Pour au moins 95 % des adultes, il n'y a pas de dépassement de la LSS en acide folique dans les deux simulations d'enrichissement. Cependant, il est à noter que 1 % des adultes dépassent la LSS pour la simulation 1 et 0,5 % pour la simulation 2. Une minorité des adultes n'atteint pas l'AS en vitamine B12 et dépasse la LSS en acide folique (0,28% pour la simulation 1 et 0,24% pour la simulation 2), ce qui les prédispose au danger caractérisé lors de l'établissement de la LSS de l'acide folique par l'Efsa, à savoir qu'un excès d'acide folique masque les effets hématologiques (anémie mégalo-blastique) induits par une insuffisance d'apport en vitamine B12 et entraîne un retard de diagnostic et ainsi de prise en charge des effets neurologiques associés à cette insuffisance d'apport. Pour prévenir cette situation, ces sujets nécessiteraient une supplémentation en vitamine B12.

Chez les enfants, 4 % dépassent la LSS dans la simulation 1 et 1 % dans la simulation 2. Néanmoins, pour la simulation 1, seuls 2 % des enfants dépassant la LSS en acide folique n'atteignent pas l'apport satisfaisant en vitamine B12 ce qui les expose au même danger que celui soulevé pour les adultes. En revanche, pour la simulation 2, tous les enfants dépassant la LSS en acide folique atteignent l'apport satisfaisant en vitamine B12.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'un enrichissement systématique en acide folique à 200 µg/100 g de la farine de blé (blanche et complète), permettrait de réduire les risques d'anomalies de fermeture du tube neural en France, comme cela a été observé dans d'autres

pays. Cette valeur ne tient pas compte des pertes liées à la cuisson ou au stockage des aliments.

3.5. Analyse socio-économique d'un enrichissement systématique

La question 4 de la saisine sur l'analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation (cf 3.4 *supra*) a inclus une étude de la pertinence et de la faisabilité d'une analyse coût-bénéfice (ACB) d'un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique en prévention primaire⁷ des AFTN en France. La présente section vise plus globalement à étudier la faisabilité et la pertinence d'une évaluation socio-économique de cette stratégie en comparaison à d'autres options envisageables, incluant le *statu quo*. Cela permet d'identifier les différentes implications des options envisageables à considérer.

La méthode est détaillée dans le rapport en section 5.2.2.

3.5.1. Disparités socio-économiques à prendre en compte dans l'évaluation

Les constats posés permettent d'identifier les inégalités préexistantes qui seraient à prendre en compte dans une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique, en vue d'apprécier dans quelle mesure cette stratégie est susceptible d'atténuer ou d'accentuer ces inégalités en comparaison à d'autres stratégies de prévention primaire des AFTN.

Considérant qu'en France :

- certains registres de surveillance des AFTN collectent des informations sur le statut socio-économique des parents mais qu'aucune analyse de prévalence des AFTN stratifiée selon ce statut n'a été identifiée (qui pourrait notamment expliquer que, pour certaines années, la prévalence d'AFTN est plus élevée dans le registre de La Réunion) ;
- d'après l'étude Esteban, l'augmentation de la prévalence du risque de déficit en folates sériques⁸ touche toutes les classes d'âge et que cette prévalence est plus marquée chez les femmes les moins diplômées (Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle 2019) ;
- d'après l'enquête Inca 3, les apports alimentaires moyens en folates sont inversement associés au niveau d'étude chez les adultes ;
- la proportion de femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché, pour lesquelles la prise d'acide folique rapportée est conforme aux recommandations, varie entre 14,3 % et 26 % selon les études recensées (cf. rapport section 1) et que s'agissant de ces femmes :
 - la planification de la grossesse, l'attente d'un premier enfant, un niveau d'éducation plus élevé, un âge maternel plus avancé sont des facteurs associés au suivi de la recommandation, entre autres facteurs relatifs à la santé, au mode de vie ou à la situation socio-économique ;
 - parmi les facteurs explicatifs d'une prise inadéquate, tels que suggérés dans la littérature, figurent : l'absence de suivi préconceptionnel par un professionnel de

⁷ La prévention primaire concerne les actions visant à empêcher la survenue d'une maladie (OMS 1999).

⁸ Les données concernant les folates érythrocytaires n'étaient pas disponibles.

santé ou un défaut d'observance de la prescription ou un déficit de connaissances voire de compréhension de l'intérêt de cette supplémentation, ou une réticence des femmes quant à la prise de l'acide folique ;

- d'après une enquête nationale réalisée en 2008, la prescription d'acide folique aux femmes ayant un projet de grossesse par des professionnels de santé n'était pas systématique en France (BVA-INPES 2008), ceci ayant été corroboré par des études locales plus récentes ;

L'évaluation socio-économique d'une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en prévention primaire des AFTN en France doit :

- Comparer la stratégie d'enrichissement aux actions déjà en place (*statu quo*) ;
- Inclure, parmi les comparateurs à la stratégie d'enrichissement, une ou plusieurs interventions impliquant des professionnels de santé visant à améliorer leur pratique actuelle d'information des patientes et de prescription de suppléments d'acide folique, en complément ou à la place d'une stratégie d'enrichissement et, à cette fin :
 - envisager d'exploiter les bases de données du Système national des données de santé (SNDS) pour mesurer plus précisément le recours actuel à la supplémentation ;
 - réaliser une recherche spécifique pour préciser les conditions de recours à la consultation préconceptionnelle en France ;
 - actualiser les données sur les connaissances, perceptions et pratiques des professionnels de santé relatives à l'acide folique afin de préciser la marge de progression des pratiques actuelles ;
- Tenir compte de l'impact de chacune des options d'action comparées dans l'évaluation sur les disparités socio-économiques constatées, avec une attention particulière pour les personnes à risque accru de non-suivi des recommandations de supplémentation (ex. jeune âge maternel, niveau d'éducation plus bas, faible ou absence de couverture sociale ou médicale, territoires davantage concernés par l'enjeu sanitaire).

3.5.2. Identification des options de prévention à comparer dans l'évaluation socio-économique

Sous réserve de disposer de données d'efficacité et applicables à la situation française, il est proposé d'envisager quatre scénarios de prévention primaire des AFTN :

1. **Scénario de référence ou *statu quo*** : poursuite des mesures de sensibilisation des femmes et des professionnels de santé telles qu'actuellement réalisées ; poursuite des initiatives d'enrichissement volontaire telles qu'actuellement pratiquées ;
2. **Scénario alternatif « enrichissement systématique »** : enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en complément du scénario de référence (sous réserve des vecteurs et doses d'acide folique retenues) ;
3. **Scénario alternatif « conseil et prescription renforcés »** : renforcement du conseil nutritionnel, de l'information et la prescription d'acide folique mobilisant les professionnels de santé en complément du scénario de référence ;

4. **Scénario alternatif « combiné »** : combinaison du scénario « enrichissement systématique » et du scénario « conseil et prescription renforcés ».

L'évaluation socio-économique doit permettre d'étudier la capacité de chaque scénario à réduire les disparités socio-économiques et territoriales mises en lumière dans le rapport dans la section 5.2.3.

3.5.3. Enjeux relatifs à l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des anomalies de fermeture du tube neural

Aucune publication scientifique sur l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN en France n'a été identifiée. La démarche exploratoire visant à identifier des données susceptibles d'être utilisées en vue d'une telle évaluation permet de conclure à la faisabilité d'une telle évaluation en France, sous réserve des données effectivement disponibles. Les incertitudes associées devront être explorées.

Les deux approches explorées (théorique et empirique) présentent chacune des avantages et inconvénients. Elles pourraient être combinées. En premier lieu, l'approche théorique permettrait d'identifier, sur avis d'experts et à l'aide de la littérature médicale et scientifique, la diversité d'états de santé dans lesquels peuvent se trouver les patients souffrant d'une AFTN et leur entourage ainsi que la diversité de coûts associés. En second lieu, l'approche empirique amènerait à explorer l'ensemble des bases de données pouvant contribuer à documenter ces différents coûts à l'échelle de la population.

Selon la littérature internationale et l'analyse de la situation française, il est probable que certains coûts (notamment sociaux, psychosociaux et financiers pour les patients et leur famille) ne pourront être quantifiés et/ou monétarisés. Dans ce cas et compte tenu de leur importance, il apparaît nécessaire de les analyser d'une autre manière (descriptive ou qualitative) afin de garantir la pertinence de l'évaluation.

3.5.4. Enjeux relatifs à l'évaluation socio-économique d'options de prévention primaire des AFTN

L'analyse de la littérature internationale sur les évaluations socio-économiques d'interventions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 dans les pays économiquement développés a permis d'identifier 8 publications d'intérêt portant sur des interventions étudiées dans 5 pays (Etats-Unis, Chili, Australie, Pays-Bas, Japon). Il s'agit d'analyses *ex ante* ou *ex post*, généralement des analyses coût-efficacité (ACE) ou coût-utilité (ACU). La plupart des résultats convergent pour indiquer que l'enrichissement systématique est une intervention associée à des ratios inférieurs au seuil de coût-efficacité généralement admis dans les pays comparables à la France, voire qu'il peut s'agir d'une intervention dite « dominante » (c'est à dire plus efficace et moins coûteuse que le *statu quo*). La prise en compte de la perte de choix du consommateur dans l'évaluation de cette stratégie peut néanmoins altérer ce résultat. Par ailleurs, l'étude de Dalziel *et al.* (2010) indique que d'autres stratégies présentent de bons résultats (ex. campagne d'information multicanaux ou intervention ciblée s'appuyant sur les conseils de cliniciens pour promouvoir la supplémentation). Il apparaît donc pertinent d'en tenir compte. Enfin la prise en compte des coûts intangibles (ex. coût psychosocial des AFTN) apparaît importante, même si ces derniers ne pouvaient être quantifiés.

Dans le contexte français, comme indiqué *supra*, l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN a été considérée faisable sous réserve des données effectivement

disponibles (cf. rapport section 5.2.5.2.4). L'évaluation socio-économique de stratégies de prévention primaire des AFTN est plus complexe, car elle demande notamment d'estimer les différentiels d'efficacité des stratégies considérées pour pouvoir quantifier et monétariser les impacts sanitaires (bénéfices) attendus de chacune. Dans ce cadre, le groupe d'experts considère qu'une analyse de type coût-bénéfice (ACB) n'apparaît pas être la méthode la plus appropriée, faute de pouvoir quantifier un certain nombre d'impacts. Comme l'illustre la littérature internationale, une ACE ou ACU pourrait être privilégiée, sous réserve des données requises permettant d'appliquer une méthode rigoureuse car ces analyses ne requièrent pas la monétarisation des bénéfices sanitaires. Les incertitudes associées devront être explorées. A cet égard, l'analyse de la littérature a permis d'attirer l'attention sur divers enjeux méthodologiques : la définition des états de santé étudiés ; la documentation des effets cliniques et épidémiologiques de chaque scénario ; l'identification, la mesure et la valorisation des coûts de mise en œuvre de chaque scénario ; l'identification, la mesure et la valorisation des coûts directs et indirects associés à chaque scénario. En complément, une analyse qualitative d'enjeux difficilement quantifiables (éthiques, professionnels, techniques) devrait être envisagée (cf. rapport section 5.2.6).

Enfin, il est rappelé que ce travail avait pour objectif d'explorer la faisabilité d'une évaluation socio-économique. Pour passer à une application calculatoire, un modèle reste à concevoir. La finesse des estimations qui pourraient en découler dépendrait grandement des données disponibles et des modélisations épidémiologiques de réduction des risques liée à chaque scénario qui pourraient être envisagées.

3.5.5. Enjeux d'application d'un enrichissement systématique en acide folique

L'audition réalisée avec l'association nationale de la meunerie française a mis en évidence des considérations techniques et économiques qu'il conviendrait d'analyser plus précisément afin d'apprécier les conditions et les coûts de mise en œuvre d'un enrichissement systématique de la farine de blé en France. Par ailleurs, l'exemple des pays où a été discuté l'enrichissement systématique (présentés dans la section 5.2.6.2 du rapport) met en évidence l'éventualité de débats et de controverses entourant cette stratégie. Ils renvoient par exemple à la persistance de craintes associées à la perception d'incertitudes scientifiques entourant l'impact sur la santé d'une exposition à des doses élevées d'acide folique, et aux implications de cette mesure sur la liberté de choix du consommateur. Ces considérations ont été soulevées dans le contexte de projets de loi ou de consultations publiques dans des pays comme la Nouvelle-Zélande ou le Royaume-Uni, ce qui indique que la mise en œuvre d'une telle mesure doit prendre en compte un ensemble de considérations sociales et éthiques.

3.6. Conclusions du CES

Les données de l'enquête Inca 3 montrent que les apports alimentaires en vitamine B9, hors supplémentation, sont de 263,2 µg/j en moyenne pour les femmes de 18-44 ans, ce qui reste inférieur même à la référence nutritionnelle pour la population (330 µg/j).

Les données de prévalence de naissances totales de fœtus/nouveau-nés porteurs d'anomalies de fermeture du tube neural de 2012-2021, issues de registres français, montrent une prévalence moyenne de 13,5 pour 10 000 naissances (naissances, mort-nés et interruptions médicales de grossesse [IMG]) et 1,4 pour 10 000 pour les naissances vivantes. Ceci s'explique par la proportion élevée d'IMG réalisées à la suite du dépistage prénatal de

ces anomalies. A noter que ces anomalies étaient associées à un problème génétique dans 10,5 % des fœtus/nouveau-nés.

Les résultats de la revue systématique montrent qu'une supplémentation pendant la période périconceptionnelle ou un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est associé à une diminution du risque d'anomalies de fermeture du tube neural totales, avec un poids des preuves modéré.

Les deux simulations d'enrichissement étudiées montrent une augmentation des apports moyens chez les femmes en âge de procréer. L'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique permet d'atteindre la référence nutritionnelle pour la population adulte de 330 µg EFA/j pour 95 % des femmes en âge de procréer dans la simulation 1 (avec un enrichissement de 250 µg/100 g de farine de blé) et 90 % dans la simulation 2 (avec un enrichissement de 200 µg/100 g de farine de blé). Dans les deux simulations, l'apport moyen en EFA des femmes en âge de procréer est aussi supérieur à l'apport satisfaisant de 600 µg défini pour les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir et dont l'objectif est de réduire le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Néanmoins, 38 % des femmes en âge de procréer ont toujours des apports inférieurs à cet apport satisfaisant dans la simulation 1 et 47 % dans la simulation 2. Ces résultats démontrent la nécessité de poursuivre les recommandations de prise de suppléments en acide folique pendant la période périconceptionnelle. Une attention particulière devra être portée aux populations excluant la farine de blé de leur alimentation pour raison médicale (maladie cœliaque, allergies) ou d'autres motivations.

Idéalement pour soutenir la prise de décision, le travail conclut à la pertinence et la faisabilité de conduire une évaluation socio-économique de la stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en prévention primaire des AFTN, sous réserve de données applicables à la situation française. Cette évaluation devrait comparer différents scénarios. Quatre scénarios ont été proposés : un scénario de référence (*statu quo*), un scénario d'enrichissement systématique, un scénario de renforcement de la supplémentation, un scénario combinant les deux précédents. Néanmoins, une telle évaluation s'accompagne de défis méthodologiques. En particulier, l'analyse souligne la complexité de quantifier et de monétariser tous les coûts et bénéfices associés aux différents scénarios lors de l'évaluation. De plus, lors de l'évaluation, la propension de chaque scénario à réduire les disparités socio-économiques actuellement observées dans la supplémentation en acide folique devrait être étudiée. Les enjeux associés à chacun de ces scénarios ont été présentés. En particulier, une analyse structurée des enjeux éthiques et des conditions d'application de l'enrichissement systématique permettrait une bonne appréciation de ses implications socio-économiques

Nonobstant, le CES Nutrition humaine conclut qu'un enrichissement systématique en acide folique à 200 µg/100 g de la farine de blé (blanche et complète), permettrait de réduire les risques d'anomalies de fermeture du tube neural en France. Cette valeur ne tient pas compte des pertes liées à la cuisson ou au stockage des aliments.

Cette mesure d'enrichissement ne dispense pas de poursuivre les recommandations actuelles de supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du CES Nutrition humaine. Ce travail étudie l'amélioration de la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) et préconise un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique à hauteur de 200 µg/100 g de farine (blanches et complètes, tous types) dans la mesure où cet enrichissement n'expose pas le reste de la population à un risque sanitaire. L'Anses indique que cette valeur ne tient pas compte des pertes liées à la cuisson ou au stockage des aliments. Aussi l'élaboration d'une valeur à intégrer *in fine* dans une mesure de gestion nationale nécessitera des travaux complémentaires pour estimer les taux de pertes selon les procédés technologiques concernés et ajuster le niveau d'acide folique en amont en conséquence.

La prévention des AFTN par l'enrichissement des farines est concordante avec la résolution de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) incitant, dans son projet de décision de janvier 2023, les États à recourir à l'enrichissement des aliments en vitamine B9. A cet égard, et tel que suggéré également par l'OMS dans sa résolution et par l'Anses dans son avis de 2017 relatif à l'actualisation des repères alimentaires, une réflexion analogue devrait être engagée quant à l'opportunité d'un enrichissement systématique d'une partie de l'alimentation en vitamine D afin de réduire les insuffisances d'apport pour une grande partie de la population et ainsi prévenir les carences.

S'agissant plus largement de l'enrichissement en vitamines et minéraux, des travaux sont en cours au niveau européen. Le niveau d'enrichissement proposé dans le présent avis devra être porté à la connaissance du groupe de travail européen traitant des compléments alimentaires et de l'enrichissement des aliments (*Working group on Food Supplements, Addition of Vitamins and Minerals and of Certain Other Substances to Foods*) pour contribuer à la mise en œuvre de mesures de gestion au niveau communautaire.

Sur le plan socio-économique, l'étude de faisabilité réalisée dans le rapport met en évidence les principaux enjeux des différentes options de prévention primaire envisageables (parmi lesquelles l'enrichissement systématique d'ingrédients ou d'aliments courants). L'Anses recommande, comme cela a été fait dans d'autres pays, de consulter les acteurs concernés par les différentes options pour anticiper au mieux les enjeux socio-économiques en tenant compte des enjeux susceptibles d'être controversés (place du consentement individuel, coûts de mise en œuvre d'un éventuel enrichissement obligatoire...). Que ce soit pour le déploiement d'une analyse socio-économique complète ou l'organisation d'une consultation de ce type, l'agence est prête à fournir un appui sur la base des travaux menés.

L'Anses recommande, quelle que soit l'option choisie, d'accentuer les efforts mis en œuvre pour sensibiliser les professionnels de santé et *in fine* les femmes en âge de procréer à la prévention des AFTN à l'importance d'un statut adéquat en vitamine B9, atteint par une alimentation notamment riche en légumineuses, légumes à feuilles et le cas échéant par une supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Vitamine B9, folates, acide folique, anomalies de fermeture du tube neural, compléments alimentaires, enrichissement.

Vitamin B9, folates, folic acid, neural tube defects, food supplements, fortification.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdollahi, Z., I. Elmadfa, A. Djazayery, M. J. Golalipour, J. Sadighi, F. Salehi et S. Sadeghian Sharif. 2011. "Efficacy of flour fortification with folic acid in women of childbearing age in Iran." *Ann Nutr Metab* 58 (3): 188-96. <https://doi.org/10.1159/000329726>.
- Afssa. 2003 2003. *Enrichissement de la farine en vitamines B en France. Proposition d'un programme pilote*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-vitamineB.pdf>.
- Al Rakaf, M. S., A. M. Kurdi, A. N. Ammari, A. M. Al Hashem, M. M. Shoukri, E. Garne et M. A. Majeed-Saidan. 2015. "Patterns of folic acid use in pregnant Saudi women and prevalence of neural tube defects - Results from a nested case-control study." *Prev Med Rep* 2: 572-6. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.06.016>.
- Alasfoor, D., M. K. Elsayed et A. J. Mohammed. 2010. "Spina bifida and birth outcome before and after fortification of flour with iron and folic acid in Oman." *East Mediterr Health J* 16 (5): 533-8.
- Amarin, Z. O. et A. Z. Obeidat. 2010. "Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects." *Paediatr Perinat Epidemiol* 24 (4): 349-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01123.x>.
- Arth, A., V. Kancherla, H. Pachón, S. Zimmerman, Q. Johnson et G. P. Oakley, Jr. 2016. "A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 106 (7): 520-9. <https://doi.org/10.1002/bdra.23529>.
- Barboza-Argüello Mde, L., L. M. Umaña-Solís, A. Azofeifa, D. Valencia, A. L. Flores, S. Rodríguez-Aguilar, T. Alfaro-Calvo et J. Mulinare. 2015. "Neural tube defects in Costa Rica, 1987-2012: origins and development of birth defect surveillance and folic acid fortification." *Matern Child Health J* 19 (3): 583-90. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1542-8>.
- Benavides-Lara, A., O. Fernández-Sánchez, M. P. Barboza-Argüello, T. Alfaro-Calvo et H. Martínez. 2023. "Integrated surveillance strategy to support the prevention of neural tube defects through food fortification with folic acid: the experience of Costa Rica." *Childs Nerv Syst* 39 (7): 1743-1754. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-05837-z>.
- Berry, R. J., Z. Li, J. D. Erickson, S. Li, C. A. Moore, H. Wang, J. Mulinare, P. Zhao, L. Y. Wong, J. Gindler, S. X. Hong et A. Correa. 1999. "Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention." *N Engl J Med* 341 (20): 1485-90. <https://doi.org/10.1056/nejm199911113412001>.
- Bidondo, M. P., R. Liascovich, P. Barbero et B. Groisman. 2015. "Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina." *Arch Argent Pediatr* 113 (6): 498-501. <https://doi.org/10.5546/aap.2015.eng.498>.

- Boulet, S. L., Q. Yang, C. Mai, R. S. Kirby, J. S. Collins, J. M. Robbins, R. Meyer, M. A. Canfield et J. Mulinare. 2008. "Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (7): 527-32. <https://doi.org/10.1002/bdra.20468>.
- Bower, C., M. Miller, J. Payne, P. Serna, N. de Klerk et F. J. Stanley. 2004. "Folate promotion in Western Australia and the prevention of neural tube defects." *Aust N Z J Public Health* 28 (5): 458-64. <https://doi.org/10.1111/j.1467-842x.2004.tb00028.x>.
- Bower, C. et F. J. Stanley. 1992. "Periconceptional vitamin supplementation and neural tube defects; evidence from a case-control study in Western Australia and a review of recent publications." *J Epidemiol Community Health* 46 (2): 157-61. <https://doi.org/10.1136/jech.46.2.157>.
- Canfield, M. A., J. S. Collins, L. D. Botto, L. J. Williams, C. T. Mai, R. S. Kirby, K. Pearson, O. Devine et J. Mulinare. 2005. "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* 73 (10): 679-89. <https://doi.org/10.1002/bdra.20210>.
- Carmichael, S. L., W. Yang et G. M. Shaw. 2010. "Periconceptional nutrient intakes and risks of neural tube defects in California." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88 (8): 670-8. <https://doi.org/10.1002/bdra.20675>.
- CDC. 2004. "Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53 (17): 362-5.
- Chandler, A. L., C. A. Hobbs, B. S. Mosley, R. J. Berry, M. A. Canfield, Y. P. Qi, A. M. Siega-Riz, G. M. Shaw et Study National Birth Defects Prevention. 2012. "Neural tube defects and maternal intake of micronutrients related to one-carbon metabolism or antioxidant activity." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94 (11): 864-74. <https://doi.org/10.1002/bdra.23068>.
- Chen, G., X. Song, Y. Ji, L. Zhang, L. Pei, J. Chen, J. Liu, C. Li et X. Zheng. 2008. "Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (8): 592-6. <https://doi.org/10.1002/bdra.20471>.
- Chen, L. T. et M. A. Rivera. 2004. "The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs." *Nutr Rev* 62 (6 Pt 2): S40-3. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00073.x>.
- Cinelli, H., N. Lelong, C. Le Ray et E. N. P. Study Group. 2022 2022. *Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 en France métropolitaine : Les naissances, le suivi à 2 mois et les établissements – Situation et évolution depuis 2016*. INSERM. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/surdite-permanente-neonatale/documents/enquetes-etudes/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>.

- Cortés, F., C. Mellado, R. A. Pardo, L. A. Villarroel et E. Hertrampf. 2012. "Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile." *Am J Med Genet A* 158a (8): 1885-90. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35430>.
- Czeizel, A. E. 1993. "Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation." *Bmj* 306 (6893): 1645-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6893.1645>.
- Czeizel, A. E., M. Dobó et P. Vargha. 2004. "Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70 (11): 853-61. <https://doi.org/10.1002/bdra.20086>.
- Czeizel, A. E. et I. Dudás. 1992. "Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation." *N Engl J Med* 327 (26): 1832-5. <https://doi.org/10.1056/nejm199212243272602>.
- Czeizel, A. E., M. Tóth et M. Rockenbauer. 1996. "Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy." *Teratology* 53 (6): 345-51. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9926\(199606\)53:6<345::Aid-tera5>3.0.Co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9926(199606)53:6<345::Aid-tera5>3.0.Co;2-z).
- De Marco, P., E. Merello, M. G. Calevo, S. Mascelli, D. Pastorino, L. Crocetti, P. De Biasio, G. Piatelli, A. Cama et V. Capra. 2011. "Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study." *Childs Nerv Syst* 27 (7): 1073-81. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1372-y>.
- De Wals, P., I. D. Rusen, N. S. Lee, P. Morin et T. Niyonsenga. 2003. "Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67 (11): 919-23. <https://doi.org/10.1002/bdra.10124>.
- De Wals, P., F. Tairou, M. I. Van Allen, R. B. Lowry, J. A. Evans, M. C. Van den Hof, M. Crowley, S. H. Uh, P. Zimmer, B. Sibbald, B. Fernandez, N. S. Lee et T. Niyonsenga. 2008. "Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (9): 622-6. <https://doi.org/10.1002/bdra.20485>.
- De Wals, P., F. Tairou, M. I. Van Allen, S. H. Uh, R. B. Lowry, B. Sibbald, J. A. Evans, M. C. Van den Hof, P. Zimmer, M. Crowley, B. Fernandez, N. S. Lee et T. Niyonsenga. 2007. "Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada." *N Engl J Med* 357 (2): 135-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067103>.
- Dean, J. H., R. Pauly et R. E. Stevenson. 2020. "Neural Tube Defects and Associated Anomalies before and after Folic Acid Fortification." *J Pediatr* 226: 186-194.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.002>.
- Équipe de surveillance et d'épidémiologie, nutritionnelle. 2019 2019. *Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux*. Santé Publique France (Saint-Maurice). www.santepubliquefrance.fr.
- Forrester, M. B. et R. D. Merz. 2005. "Rates of selected birth defects in relation to folic acid fortification, Hawaii, 1986-2002." *Hawaii Med J* 64 (12): 300, 302-5.
- Gildestad, T., T. Bjorge, O. A. Haaland, K. Klungsoyr, S. E. Vollset et N. Oyen. 2020. "Maternal use of folic acid and multivitamin supplements and infant risk of birth defects in Norway, 1999-2013." *Br J Nutr* 124 (3): 316-329. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001178>.

- Godwin, K. A., B. Sibbald, T. Bedard, B. Kuzeljevic, R. B. Lowry et L. Arbour. 2008. "Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry." *Can J Public Health* 99 (4): 271-5. <https://doi.org/10.1007/bf03403753>.
- Golalipour, Mohammad Jafar, Mohsen Arabi et Mohammad Ali Vakili. 2014. "Impact of flour fortification with folic acid on the prevalence of neural tube defects in Northern Iran." *Journal of Pediatric Neurology* 12 (02): 069-073.
- Gomes, Sandra, Carla Lopes et Elisabete Pinto. 2016. "Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO." *Public Health Nutrition* 19 (1): 176-189. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000555>.
- Gong, R., Z. P. Wang, L. J. Gao, Q. B. Lu, X. H. Sun et Z. T. Zhao. 2010. "A case-control study of the effects of pregnancy planning on neural tube defects and its primary preventive measures." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88 (9): 737-42. <https://doi.org/10.1002/bdra.20691>.
- Gong, R., Z. P. Wang, M. Wang, L. J. Gao et Z. T. Zhao. 2016. "Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects." *J Matern Fetal Neonatal Med* 29 (23): 3894-901. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152241>.
- Hertrampf, E. et F. Cortés. 2004. "Folic acid fortification of wheat flour: Chile." *Nutr Rev* 62 (6 Pt 2): S44-8; discussion S49. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00074.x>.
- Honein, M. A., L. J. Paulozzi, T. J. Mathews, J. D. Erickson et L. Y. Wong. 2001. "Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects." *Jama* 285 (23): 2981-6. <https://doi.org/10.1001/jama.285.23.2981>.
- House, J. D., S. B. March, M. S. Ratnam, M. Crowley et J. K. Friel. 2006. "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* 97 (2): 132-5. <https://doi.org/10.1007/bf03405331>.
- Kallen, B. 2007. "Congenital malformations in infants whose mothers reported the use of folic acid in early pregnancy in Sweden. A prospective population study." *Congenit Anom (Kyoto)* 47 (4): 119-24. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2007.00159.x>.
- Kallen, B. A. et P. O. Olausson. 2002. "Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study." *Reprod Toxicol* 16 (4): 327-32. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(02\)00041-2](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(02)00041-2).
- Kancherla, V., M. O. S. Ibne Hasan, R. Hamid, L. Paul, J. Selhub, G. Oakley, Q. Quamruzzaman et M. Mazumdar. 2017. "Prenatal folic acid use associated with decreased risk of myelomeningocele: A case-control study offers further support for folic acid fortification in Bangladesh." *PLoS One* 12 (11): e0188726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188726>.
- Klusmann, A., B. Heinrich, H. Stöpler, J. Gärtner, E. Mayatepek et R. Von Kries. 2005. "A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation." *Acta Paediatr* 94 (11): 1538-42. <https://doi.org/10.1080/08035250500340396>.

- Kondo, A., N. Morota, H. Date, K. Yoshifuji, T. Morishima, M. Miyazato, R. Shirane, H. Sakai, K. H. Pooh et T. Watanabe. 2015. "Awareness of folic acid use increases its consumption, and reduces the risk of spina bifida." *Br J Nutr* 114 (1): 84-90. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001439>.
- Kurdi, A. M., M. A. Majeed-Saidan, M. S. Al Rakaf, A. M. AlHashem, L. D. Botto, H. S. Baaqeel et A. N. Ammari. 2019. "Congenital anomalies and associated risk factors in a Saudi population: a cohort study from pregnancy to age 2 years." *BMJ Open* 9 (9): e026351. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026351>.
- Liu, J., Z. Li, R. Ye, J. Liu et A. Ren. 2018. "Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study." *Nutr J* 17 (1): 115. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0421-3>.
- Liu, S., R. West, E. Randell, L. Longerich, S. O'Connor K, H. Scott, M. Crowley, A. Lam, V. Prabhakaran et C. McCourt. 2004. "A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects." *BMC Pregnancy Childbirth* 4 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-20>.
- López-Camelo, J. S., E. E. Castilla et I. M. Orioli. 2010. "Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries." *Am J Med Genet A* 152a (10): 2444-58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33479>.
- López-Camelo, J. S., I. M. Orioli, M. da Graça Dutra, J. Nazer-Herrera, N. Rivera, M. E. Ojeda, A. Canessa, E. Wettig, A. M. Fontannaz, C. Mellado et E. E. Castilla. 2005. "Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile." *Am J Med Genet A* 135 (2): 120-5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30651>.
- Martinez de Villarreal, L., J. Z. Perez, P. A. Vazquez, R. H. Herrera, R. Campos Mdel, R. A. Lopez, J. L. Ramirez, J. M. Sanchez, J. J. Villarreal, M. T. Garza, A. Limon, A. G. Lopez, M. Barcenas, J. R. Garcia, A. S. Dominguez, R. H. Nunez, J. L. Ayala, J. G. Martinez, M. T. Gonzalez, C. G. Alvarez et R. N. Castro. 2002. "Decline of neural tube defects cases after a folic acid campaign in Nuevo Leon, Mexico." *Teratology* 66 (5): 249-56. <https://doi.org/10.1002/tera.10094>.
- Mathews, T. J., M. A. Honein et J. D. Erickson. 2002. "Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001." *MMWR Recomm Rep* 51 (Rr-13): 9-11.
- Mills, J. L., G. G. Rhoads, J. L. Simpson, G. C. Cunningham, M. R. Conley, M. R. Lassman, M. E. Walden, O. R. Depp et H. J. Hoffman. 1989. "The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group." *N Engl J Med* 321 (7): 430-5. <https://doi.org/10.1056/nejm198908173210704>.
- Milunsky, A., H. Jick, S. S. Jick, C. L. Bruell, D. S. MacLaughlin, K. J. Rothman et W. Willett. 1989. "Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects." *JAMA* 262 (20): 2847-52. <https://doi.org/10.1001/jama.262.20.2847>.
- Moore, L. L., M. L. Bradley, M. R. Singer, K. J. Rothman et A. Milunsky. 2003. "Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response." *Epidemiology* 14 (2): 200-5. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000040253.12446.B2>.

- Mosley, B. S., M. A. Cleves, A. M. Siega-Riz, G. M. Shaw, M. A. Canfield, D. K. Waller, M. M. Werler et C. A. Hobbs. 2009. "Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States." *Am J Epidemiol* 169 (1): 9-17. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn331>.
- MRC Vitamin Study Research Group. 1991. "Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. ." *Lancet* 338 (8760): 131-7.
- Nili, F. et M. Jahangiri. 2006. "Risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in Tehran." *Arch Iran Med* 9 (1): 20-5.
- Nishigori, H., T. Obara, T. Nishigori, M. Ishikuro, K. Sakurai, T. Hoshiai, M. Saito, I. Fujiwara, T. Arima, K. Nakai, S. Kuriyama, N. Mano, H. Metoki, N. Yaegashi, Environment Japan et Group Children's Study. 2019. "Preconception folic acid supplementation use and the occurrence of neural tube defects in Japan: A nationwide birth cohort study of the Japan Environment and Children's Study." *Congenit Anom (Kyoto)* 59 (4): 110-117. <https://doi.org/10.1111/cga.12293>.
- Orioli, I. M., R. Lima do Nascimento, J. S. López-Camelo et E. E. Castilla. 2011. "Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91 (9): 831-5. <https://doi.org/10.1002/bdra.20830>.
- Pardo, R., M. Vilca, L. Villarroel, T. Davalji, J. F. Obrycki, M. Mazumdar, C. Avila et C. Mellado. 2022. "Neural tube defects prevalence does not increase after modification of the folic acid fortification program in Chile." *Birth Defects Res* 114 (7): 259-266. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1994>.
- Persad, V. L., M. C. Van den Hof, J. M. Dubé et P. Zimmer. 2002. "Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification." *Cmaj* 167 (3): 241-5.
- Quinn, M., J. Halsey, P. Sherliker, H. Pan, Z. Chen, D. A. Bennett et R. Clarke. 2024. "Global heterogeneity in folic acid fortification policies and implications for prevention of neural tube defects and stroke: a systematic review." *EClinicalMedicine* 67: 102366. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102366>.
- Safdar, O. Y., A. A. Al-Dabbagh, W. A. Abuelieneen et J. A. Kari. 2007. "Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005)." *Saudi Med J* 28 (8): 1227-9.
- Santos, L. M., R. C. Lecca, J. J. Cortez-Escalante, M. N. Sanchez et H. G. Rodrigues. 2016. "Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil." *Bull World Health Organ* 94 (1): 22-9. <https://doi.org/10.2471/blt.14.151365>.
- Sayed, A. R., D. Bourne, R. Pattinson, J. Nixon et B. Henderson. 2008. "Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (4): 211-6. <https://doi.org/10.1002/bdra.20442>.
- Shaw, G. M., D. Schaffer, E. M. Velie, K. Morland et J. A. Harris. 1995. "Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects." *Epidemiology* 6 (3): 219-26. <https://doi.org/10.1097/00001648-199505000-00005>.
- Simmons, C. J., B. S. Mosley, C. A. Fulton-Bond et C. A. Hobbs. 2004. "Birth defects in Arkansas: is folic acid fortification making a difference?" *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70 (9): 559-64. <https://doi.org/10.1002/bdra.20063>.

- Sotres-Alvarez, D., A. M. Siega-Riz, A. H. Herring, S. L. Carmichael, M. L. Feldkamp, C. A. Hobbs, A. F. Olshan et Study National Birth Defects Prevention. 2013. "Maternal dietary patterns are associated with risk of neural tube and congenital heart defects." *Am J Epidemiol* 177 (11): 1279-88. <https://doi.org/10.1093/aje/kws349>.
- Stevenson, R. E., W. P. Allen, G. S. Pai, R. Best, L. H. Seaver, J. Dean et S. Thompson. 2000. "Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States." *Pediatrics* 106 (4): 677-83. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.677>.
- Suarez, L., K. A. Hendricks, S. P. Cooper, A. M. Sweeney, R. J. Hardy et R. D. Larsen. 2000. "Neural tube defects among Mexican Americans living on the US-Mexico border: effects of folic acid and dietary folate." *Am J Epidemiol* 152 (11): 1017-23. <https://doi.org/10.1093/aje/152.11.1017>.
- Thompson, S. J., M. E. Torres, R. E. Stevenson, J. H. Dean et R. G. Best. 2003. "Periconceptional multivitamin folic acid use, dietary folate, total folate and risk of neural tube defects in South Carolina." *Ann Epidemiol* 13 (6): 412-8. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(02\)00460-x](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(02)00460-x).
- Wang, H., H. De Steur, G. Chen, X. Zhang, L. Pei, X. Gellynck et X. Zheng. 2016. "Effectiveness of Folic Acid Fortified Flour for Prevention of Neural Tube Defects in a High Risk Region." *Nutrients* 8 (3): 152. <https://doi.org/10.3390/nu8030152>.
- Wang, M., Z. P. Wang, L. J. Gao, R. Gong, X. H. Sun et Z. T. Zhao. 2013. "Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects." *Acta Paediatr* 102 (9): 908-13. <https://doi.org/10.1111/apa.12313>.
- Wang, M., Z. P. Wang, L. J. Gao, R. Gong, M. Zhang, Q. B. Lu et Z. T. Zhao. 2013. "Periconceptional factors affect the risk of neural tube defects in offspring: a hospital-based case-control study in China." *J Matern Fetal Neonatal Med* 26 (11): 1132-8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.770461>.
- Williams, J., C. T. Mai, J. Mulinare, J. Isenburg, T. J. Flood, M. Ethen, B. Frohnert et R. S. Kirby. 2015. "Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64 (1): 1-5.
- Williams, L. J., C. T. Mai, L. D. Edmonds, G. M. Shaw, R. S. Kirby, C. A. Hobbs, L. E. Sever, L. A. Miller, F. J. Meaney et M. Levitt. 2002. "Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States." *Teratology* 66 (1): 33-9. <https://doi.org/10.1002/tera.10060>.
- Zhou, Y., K. S. Crider, L. F. Yeung, C. E. Rose, Z. Li, R. J. Berry, S. Li et C. A. Moore. 2022. "Periconceptional folic acid use prevents both rare and common neural tube defects in China." *Birth Defects Res* 114 (5-6): 184-196. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1983>.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis de l'Anses relatif à l'actualisation de l'état des connaissances sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural par l'acide folique (saisine 2023-SA-0019). Maisons-Alfort : Anses, 29 p.

**Actualisation de l'état des connaissances sur la
prévention des anomalies de fermeture du tube
neural par les folates**

Saisine 2023-SA-0019 – Vitamine B9

**RAPPORT
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé
Nutrition humaine**

Juillet 2024

Citation suggérée

Anses. (2024). Rapport d'expertise relatif à l'actualisation de l'état des connaissances sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural par l'acide folique (saisine 2023-SA-0019). Maisons-Alfort : Anses, 237 p.

Mots clés

Vitamine B9, folates, acide folique, anomalies de fermeture du tube neural, compléments alimentaires, enrichissement.

Vitamin B9, folates, folic acid, neural tube defects, food supplements, fortification.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

Nutrition humaine :

Mme Julia BAUDRY – CR (Inrae) – Spécialité : épidémiologie, nutrition humaine

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique

M. Jean-François HUNEAU – PR (AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Rym EL RAFEI-JULIA – Epidémiologiste, Chargée de projets et d'expertise scientifique (Santé Publique France) – Direction des maladies non transmissibles et traumatismes

Mme Julie BOUDET-BERQUIER – Epidémiologiste, Sage-femme DE, (Santé Publique France) – Direction des maladies non transmissibles et traumatismes

Analyse socio-économique :

Mme Clémence THEBAUT - Maître de Conférences (Université de Limoges) – Spécialité : économie de la santé

Mme Noémi BERLIN - Chargée de recherche CNRS (Laboratoire EconomiX, UMR 7235, CNRS / Université Paris Nanterre) – Spécialité : économie comportementale

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ NUTRITION HUMAINE (2022-2026)

Présidente

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (Université Paris-Saclay, CEA, Inrae) – Spécialités : Allergie alimentaire ; immunologie ; périnatalité ; analyses métabolomiques ; gestion du risque allergique

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Liège) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Annabelle BEDARD – CR (Inserm UMR 1018, CESP) – Spécialités : Epidémiologie nutritionnelle, Nutrition de l'adulte, de la femme enceinte et de l'enfant, Maladies chroniques non transmissibles, Environnement, Estimation et évaluation des expositions.

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Mme Cécile BETRY – MCU-PH (Université Grenoble Alpes, CHU Grenoble Alpes) – Spécialités : Nutrition clinique, Nutrition artificielle, Dénutrition, Nutrition et diabète, Nutrition et obésité

M Patrick BOREL – DR (Inrae, UMR C2VN) – Spécialités : Biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutriginétique

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Université de Montpellier, Inrae, UMR 866 DMEM Dynamique Musculaire et Métabolisme, Equipe Endocrinologie Mitochondriale et Nutrition) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

M Jérôme GAY-QUEHEILLARD – MCU (Université de Picardie Jules Verne, Ineris UMR I-01 INERIS) – Spécialités : Gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Aurélie GONCALVES –MCU (Université de Nîmes, UPR APSY-v) – Spécialités : Activité physique à des fins de santé, comportements sédentaires, nutrition, obésité, biodisponibilité

Mme Tao JIANG – MCU (Université de Bourgogne, Inserm U1028- CNRS UMR5292) – Spécialités : Méthodologies des études de consommation, Méthodologies des études cliniques, Comportement et consommations alimentaires, Biostatistiques

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Université Sorbonne Paris Nord, INRAE, UMR Inserm U1153, INRAE U1125, Cnam) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

M Nathanael LAPIDUS – MCU-PH (AP-HP Saint-Antoine, Inserm-UPMC, UMR-S1136) – Spécialités : épidémiologie ; recherche clinique ; méthodologie ; méta-analyses ; santé publique ; biostatistique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

M Thomas MOUILLOT – MCU-PH (Université de Bourgogne, CHU François Mitterrand) – Spécialités : Nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : Recherche clinique, Médecine du sport, Nutrition, Maladie chronique, Bioénergétique, Exercice

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – PU (Université Côte d'Azur, iBV, UMR 7277 CNRS, UMR 1091 Inserm) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M Olivier STEICHEN – PH (Faculté Sorbonne Université, Hôpital de Tenon) – Spécialités : Nutrition et maladies non transmissibles, Fonctions biologiques, Cardiologie, Endocrinologie, Revues systématiques et méta-analyses, Etudes clinique d'intervention

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M Vincent BITANE – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

M Yann LE BODO – Chargé de projets sciences sociales – Direction Sciences Sociales, Economie et Société

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Contribution scientifique

M Vincent BITANE – Coordinateur scientifique – Direction de l'évaluation des risques

M Aymeric DOPTER – Chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques.

Mme Ariane DUFOUR – Cheffe de projet scientifique et technique – Direction de l'évaluation des risques.

M Yann LE BODO – Chargé de projets sciences sociales – Direction Sciences Sociales, Economie et Société

Mme Irène MARGARITIS – Adjointe au directeur « Alimentation, santé animale et végétale » – Anses

Mme Aurore COUDRAY – Chargé de projets – Direction de l'évaluation des risques

M Brice LAURENT – Directeur de la Direction Sciences sociales, économie et société – Anses

Mme Karine FIORE – Directrice adjointe de la Direction Sciences sociales, économie et société – Anses

Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Direction de l'évaluation des risques

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

M Jean-Marie JOUANNIC – Médecin Gynécologue obstétricien, Chef de service de médecine fœtale Hôpital Armand Trousseau. Centre de Référence Maladies Rares Spin@ à l'Hôpital Armand Trousseau APHP.

Mme Emmanuelle SAMSON – Médecin spécialiste en médecine physique et de réadaptation enfant, CHU Pontchaillou de Rennes. Médecin chargée de coordination au Centre de Référence Maladies Rares Spin@, CHU Pontchaillou de Rennes.

Mme Flavie SOUPLY – Directrice Technique et Durabilité, Association Nationale de la Meunerie Française (ANMF)

Mme Mette KRAGH-FURBO – Maître de conférences en Sociologie de la santé publique, Ecole de Santé Publique, Politiques et Systèmes ; Université de Liverpool.

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Glossaire	10
Liste des tableaux	12
Liste des figures	14
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	15
1.1 Contexte	15
1.1.1 Fonctions et sources alimentaires en folates	15
1.1.2 Recommandations à l'attention des femmes en âge de procréer	16
1.1.3 Limite de sécurité.....	16
1.1.4 Prévention primaire des AFTN en France	17
1.1.5 Observance de la supplémentation en période périconceptionnelle.....	18
1.2 Objet et modalités de réalisation de la saisine	19
1.2.1 Objet de la saisine	19
1.2.2 Modalité de traitement : moyens mis en œuvre et organisation	20
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts	21
2 Evaluation des prévalences entre 2012 et 2021 des anomalies de fermeture du tube neural en France	22
2.1 Méthodes de collectes de données.....	22
2.1.1 Méthodes de collectes	22
2.1.2 Définition des prévalences d'anomalies de fermeture du tube neural.....	24
2.2 Prévalence et évolution des anomalies de fermeture du tube neural en France	24
2.2.1 Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural en France	24
2.2.2 Evolution de prévalence des anomalies de fermeture du tube neural en France	27
2.3 Forces et limites de ces données.....	28
2.4 Conclusion.....	29
3 Revue systématique sur l'efficacité de la supplémentation et de l'enrichissement en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural	30
3.1 Méthode de la revue systématique	30
3.1.1 Structure PECO	30
3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	31
3.1.3 Sélection des articles.....	32
3.1.4 Diagramme de flux.....	32
3.1.5 Extraction des données issues des articles inclus et analyse du risque de biais	33
3.2 Evaluation du poids des preuves	35

3.3	Revue systématique sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural	36
3.4	Revue systématique sur l'efficacité de l'enrichissement systématique en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural	42
3.5	Conclusion globale	49
4	Parangonnage international des stratégies et mesures mises en œuvre dans d'autres pays	50
5	Analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation	56
5.1	Analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique de l'alimentation sur les apports en vitamine B9 : études des simulations	56
5.1.1	Méthode d'évaluation des apports en France : données utilisées	56
5.1.2	Méthode des simulations d'enrichissement de la farine en acide folique.....	58
5.1.3	Résultats	65
5.1.4	Conclusion.....	74
5.2	Analyse socio-économique d'un enrichissement systématique	75
5.2.1	Cadrage de l'analyse socio-économique	75
5.2.2	Méthode	77
5.2.3	Disparités socio-économiques à prendre en compte dans l'évaluation	81
5.2.4	Identification des options de prévention à comparer dans l'évaluation socio-économique.....	92
5.2.5	Faisabilité d'une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique	101
5.2.6	Enjeux d'application d'un enrichissement systématique en acide folique	124
6	Conclusion du CES	127
7	Bibliographie.....	129
	Annexe 1 : Lettre de saisine	144
	Annexe 2 : Objectifs et actions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 figurant dans le Programme national nutrition santé (PNNS, 2001-2023), sources documentaires identifiées sur le suivi / l'évaluation des actions, outils de sensibilisation identifiés	147
	Annexe 3 : Méthodologie de recension de littérature scientifique	151
	Annexe 4 : Extraction de données sur la proportion de femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché rapportant une prise d'acide folique (AF) tel que recommandé, et facteurs associés (études européennes hors France publiées depuis 2016).....	155
	Annexe 5 : Extraction de données sur la proportion de femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché rapportant une prise d'acide folique (AF) tel que recommandé, et facteurs associés (études françaises, 2008-2023)	159

Annexe 6 : Extraction de données sur les pratiques des professionnels de santé en lien avec l'acide folique (AF) (études européennes, hors France).....	163
Annexe 7 : Extraction de données sur les pratiques des professionnels de santé en lien avec l'acide folique (AF) (études françaises et rapport de BVA-INPES).....	165
Annexe 8 : Extraction de données sur les pratiques des professionnels de santé en lien avec l'acide folique (AF) (mémoires d'études de sages-femmes, thèse de doctorat en pharmacie, France)	168
Annexe 9 : Extraction de données issues de revues systématiques portant sur la supplémentation en acide folique (AF) pour prévenir les AFTN	171
Annexe 10 : Extraction de données issues de revues systématiques portant sur la réduction des inégalités sociales en prévention des AFTN par l'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique	175
Annexe 11 : Liste de revues narratives consultées dans le cadre de l'identification d'options de prévention des AFTN par la vitamine B9	178
Annexe 12 : Evaluations d'un programme de promotion de la supplémentation en acide folique mené au Pays-Bas	180
Annexe 13 : Informations sur des options d'action non prises en compte dans les scénarios proposés en vue d'une évaluation socio-économique en France.....	181
Annexe 14 : Tableau descriptif des évaluations socio-économiques du fardeau sanitaire des AFTN identifiées au moyen de la recherche documentaire (n=16 études, 1 revue)	182
Annexe 15 : Classification des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) comprenant les dysraphismes	188
Annexe 16 : Exemple de modalités de prise en charge de patients porteurs d'un dysraphisme ouvert	189
Annexe 17 : Extraction de données d'évaluations socio-économiques d'interventions de prévention des AFTN par la vitamine B9	191
Annexe 18 : Eléments historiques (non-exhaustifs) sur les discussions entourant la stratégie d'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique pour prévenir les AFTN au Royaume-Uni.....	200

Sigles et abréviations

ACB	:	Analyse coût-bénéfice
ACE	:	Analyse coût-efficacité
ACU	:	Analyse coût-utilité
AFTN	:	Anomalie de fermeture du tube neural
ANMF	:	Association Nationale de la Meunerie Française
CDC	:	Centers for Disease Control and Prevention
CES	:	Comité d'experts spécialisé
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CIM	:	Classification internationale des maladies
CIQUAL	:	Centre d'information sur la qualité des aliments
CSP	:	Code de la santé publique
DALY	:	Année de vie corrigée de l'incapacité
DGS	:	Direction générale de la santé
EFA	:	Equivalents folates alimentaires
EFSA	:	European Food Safety Authority, Autorité européenne de sécurité des aliments
EGB	:	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
ELFE	:	Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance
ENP	:	Enquête Nationale Périnatale
ESTEBAN	:	Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
EUROCAT	:	European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
FSANZ	:	Food Standards Australia New Zealand
FFQ	:	Food Frequency Questionnaire, questionnaire de fréquence alimentaire
HAS	:	Haute Autorité de Santé
HSCP	:	Haut Conseil de la santé publique
IDH	:	Indice de développement humain
IMG	:	Interruption médicale de grossesse
INPES	:	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
LSS	:	Limite supérieure de sécurité
MTHFR	:	Méthylène-tétrahydrofolate réductase
NESR	:	Nutrition Evidence Systematic Review
OCDE	:	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PECO	:	Population-Exposition-Comparateur-Outcome (Indicateur de santé)
PMSI	:	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNNS	:	Programme National Nutrition Santé
QALY	:	Année de vie pondérée par la qualité de vie
RNP	:	Référence nutritionnelle pour la population
ROB 2.0	:	Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials, outil Cochrane sur l'évaluation du risque de biais pour les études randomisées
RoBNObs	:	Risk of Bias for Nutrition Observational Studies tool, outil sur l'évaluation du risque de biais pour les études observationnelles de nutrition
ROBINS-I	:	Risk of Bias in Nonrandomized Studies-of-Interventions, outil sur l'évaluation du risque de biais pour les études d'intervention non randomisées
SNDS	:	Système National des Données de Santé
USDA	:	US Department of Agriculture

Glossaire

Acide folique : correspond à la forme synthétique de la vitamine B9 qui peut être ajoutée dans certains aliments (aliments enrichis et compléments alimentaires). L'acide folique est la source principale et les autres formes sont le 6S)-5-méthyltétrahydrofolate de glucosamine ou les sels de calcium de l-5-méthyltétrahydrofolate.

Anencéphalie : défaut de fermeture du tube neural qui se caractérise par l'absence totale ou partielle de la voûte crânienne et de cuir chevelu, le cerveau étant absent ou réduit à une masse de taille réduite¹.

Anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) : Les anomalies de fermeture du tube neural sont des malformations congénitales qui résultent du défaut de fermeture du tube neural lors de la 4^e semaine de développement embryonnaire. C'est un accident qui peut survenir à tout niveau de la plaque neurale, de l'extrémité céphalique à l'extrémité caudale, et sur une étendue variable. Il en résulte des anomalies des structures osseuses (vertèbres ou crâne), des téguments en regard, avec un retentissement variable sur le tissu nerveux sous-jacent (cérébral ou médullaire). Selon la localisation du défaut de fermeture on distingue les anomalies du pôle céphalique (anencéphalie / exencéphalie et méningo-encéphalocèle) et celles du pôle rachidien (spina bifida)².

Céphalocèle : hernie du tissu cérébral et/ou de ses enveloppes par déhiscence de la boîte crânienne) peut se présenter sous forme de méningocèle, d'encéphalocèle ou de méningoencéphalocèle³.

Effet critique : L'effet critique correspond à un effet néfaste, spécifique de la substance survenant aux doses ou concentrations les plus faibles⁴.

Encéphalocèle : défaut de fermeture du tube neural caractérisé par une fusion osseuse incomplète, donnant lieu à des protubérances, en forme de poches, du cerveau et des membranes qui le recouvrent au niveau des ouvertures du crâne. Les tissus protubérants peuvent être situés sur n'importe quelle partie de la tête, bien que généralement situés sur la région occipitale. En fonction de sa taille et de sa localisation, l'encéphalocèle est souvent associée à des problèmes neurologiques, dont déficience intellectuelle, convulsions, troubles de la vision, ataxie et hydrocéphalie⁵.

Période préconceptionnelle : désigne la période située en amont de la conception.

Période périconceptionnelle : désigne la période de supplémentation en acide folique qui commence dès le projet de grossesse en amont de la conception jusqu'à la douzième semaine de gestation⁶.

Spina-bifida : groupe d'anomalies du tube neural caractérisées par une fermeture inadéquate de la colonne vertébrale pendant le développement embryonnaire, habituellement non associées à d'autres malformations congénitales majeures, mais pouvant comporter une

¹Définition anencéphalie, Orphanet : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/1048>
<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/1048#:~:text=L'anenc%C3%A9phalie%20est%20un%20d%C3%A9faut,une%20masse%20de%20taille%20r%C3%A9duite>.

² Définition AFTN, SPF : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/articles/anomalies-du-tube-neuralalies>

³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028377020301089>

⁴ Définition effet critique, Anses (Valeurs toxicologiques de référence (VTR) Guide d'élaboration de VTR de l'Anses) : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>

⁵ Définition encéphalocèle, Orphanet : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/199647>

⁶ <https://www.who.int/tools/elena/interventions/folate-periconceptional>

ventriculomégalie. L'étendue de l'anomalie de fermeture peut varier, allant du spina bifida *occulta*, dans lequel le site de la lésion n'est pas exposé (par exemple un défaut isolé de l'arc vertébral postérieur), au spina-bifida *aperta*, dans lequel la lésion peut être constituée d'une protubérance de la moelle épinière et de méninges (myéломéningocèle) ou d'une exposition des méninges seulement (méningocèle), avec ou sans sac de protubérance au site de la lésion, jusqu'au défaut le plus grave qui comprend une exposition totale de la moelle épinière sur toute sa longueur (rachischisis). Selon le type, la taille et le site de l'anomalie, une morbidité grave, comprenant généralement un dysfonctionnement moteur, sensoriel et sphinctérien, et une mortalité peuvent être associées. La maladie peut être asymptomatique⁷.

Supplémentation : comprend les compléments alimentaires et les médicaments pouvant apporter des nutriments ou extraits de plantes et répondant à la définition du complément alimentaire suivante : « Les compléments alimentaires sont des produits ayant pour but de compléter l'alimentation et constituant une source concentrée de micronutriments ou d'autres substances comme des vitamines, des minéraux, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels, des phyto-œstrogènes...

⁷ Définition spina bifida, Orphanet : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/823>

Liste des tableaux

Tableau 1 : LSS pour l'acide folique ($\mu\text{g}/\text{j}$) définies par l'Efsa selon les tranches d'âge	17
Tableau 2 : Proportion de fœtus et nouveau-nés porteurs d'AFTN en fonction des caractéristiques maternelles et fœtales sur la période 2012-2021	27
Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion	31
Tableau 4 : Grille d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN (essais randomisés contrôlés, ROB 2.0)	40
Tableau 5 : Grille d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN (études de cohortes prospectives, d'intervention, cas-témoins et écologique, RoB-NObs)	40
Tableau 6 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la supplémentation en acide folique	42
Tableau 7 : Grille d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN	47
Tableau 8: Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique	49
Tableau 9 : Pays ayant une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique par niveau de dose et les différents vecteurs utilisés (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)	51
Tableau 10 : Enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique, par type de vecteur, teneur réglementaire et années de mise en place de la réglementation (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)	52
Tableau 11 : Liste des secteurs et des familles Oqali contenant des produits enrichis en vitamine B9 et pourcentage de produits enrichis dans chaque famille	58
Tableau 12 : Bilan de la sélection des aliments dont la farine est à enrichir : nombre et exemples d'aliments par groupe Inca3	63
Tableau 13 : Récapitulatif des apports en vitamine B9 en distinguant les folates alimentaires, l'acide folique et l'équivalent folates alimentaires selon les sources (aliments/compléments alimentaires)	65
Tableau 14 : Distribution des apports en folates alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes	65
Tableau 15 : Distribution des apports en acide folique par les compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{j}$) chez les adultes	66
Tableau 16: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe avant enrichissement systématique de la farine	66
Tableau 17: Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250 μg / 100 g farine	67
Tableau 18: Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250 μg / 100 g farine	67
Tableau 19: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{j}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250 $\mu\text{g}/100\text{g}$ farine	67
Tableau 20: Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à 200 $\mu\text{g}/100\text{g}$ farine	68

Tableau 21: Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine	68
Tableau 22: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{jour}$) selon l'âge et le sexe -Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine.....	69
Tableau 23: Distribution des apports en folates alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe	69
Tableau 24: Distribution des apports en acide folique par les compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe	70
Tableau 25: Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à $250\mu\text{g}/100\text{g}$ farine	70
Tableau 26 : Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à $250\mu\text{g}/100\text{g}$ farine.....	71
Tableau 27 : Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe	71
Tableau 28 : Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$	72
Tableau 29 : Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine.....	73
Tableau 30: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe	73
Tableau 31: Nombre d'individus (adultes et enfants) dépassant la LSS en acide folique et qui n'atteindrait pas l'AS en vitamine B12 en fonction des simulations d'enrichissement systématique en acide folique de l'alimentation	74
Tableau 32: Mots-clés utilisés pour la recension de littérature académique.....	78
Tableau 33: Auditions réalisées dans le cadre de l'expertise	80
Tableau 34: Identification de facteurs en lien avec la santé, le mode de vie ou la situation socio-économique positivement associés à la prise d'acide folique avant la conception	85
Tableau 35: Proposition d'inclusion de différentes options de prévention des AFTN dans des scénarios en vue d'une évaluation socio-économique en France	100
Tableau 36: Données nécessaires et disponibles / potentielles en vue d'estimer le fardeau sanitaire des AFTN selon une approche théorique	105
Tableau 37: Données nécessaires et disponibles / potentielles en vue d'estimer le fardeau sanitaire des AFTN selon une approche empirique	107
Tableau 38: Synthèse des caractéristiques des 8 évaluations socio-économiques analysées (extraction détaillée en annexe 17).....	113
Tableau 39: Présentation de données nécessaires à la réalisation d'une évaluation socio-économique des scénarios de prévention des AFTN par la vitamine B9	121

Liste des figures

Figure 2: Anomalies de fermeture du tube neural (de gauche à droite : encéphalocèle, spina bifida et anencéphalie) ; image CDC (https://www.cdc.gov/birth-defects/about/neural-tube-defects.html).....	19
Figure 3: Nombre moyen de naissances par an dans les départements couverts par un registre sur la période 2019-2021.....	22
Figure 4 : Prévalence totale et prévalence des naissances vivantes et intervalles de confiance à 95% de fœtus et nouveau-nés porteurs d'AFTN sur la période 2012-2021.....	25
Figure 5: Part des différents types de naissance chez les porteurs d'AFTN sur la période 2012-2021	26
Figure 6 : Part des désordres génétiques par les porteurs d'AFTN sur la période 2012-2021	26
Figure 7: Prévalence totale, intervalles de confiance à 95% et moyenne mobile de fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies de fermeture du tube neural sur la période 2012-2021 ..	28
Figure 8 : PECO illustrant le lien entre la supplémentation en acide folique et les anomalies de fermeture du tube neural	30
Figure 9 : PECO illustrant le lien entre l'enrichissement de l'alimentation en acide folique et les anomalies de fermeture du tube neural	31
Figure 10: Diagramme de flux de la recherche bibliographique sur les liens entre supplémentation ou enrichissement en acide folique et les AFTN.....	33
Figure 11 : Diagramme de décision pour l'attribution du poids des preuves.	36
Figure 12 : Enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique par pays (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)	51
Figure 13 : Répartition du nombre de pays ayant une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation par niveau de dose dans le monde (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)	52
Figure 14 : Répartition des actes de consommation tirés au sort pour les aliments considérés comme enrichis selon les différents groupes d'aliments d'Inca3.....	60
Figure 15 : Méthode de sélection des aliments cibles (à base de farine) pour les simulations d'enrichissement	61
Figure 16 : Bilan de la sélection des aliments dont la farine pourrait être enrichie	62
Figure 17: Diagramme de flux de la recherche bibliographique	79

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

1.1.1 Fonctions et sources alimentaires en folates

La vitamine B9 est un terme générique regroupant les folates, appelés également téroylpolyglutamates (molécules comprenant d'un à sept résidus glutamates reliés en chaîne au glutamyl constitutif) naturellement présents dans l'alimentation, et l'acide folique (forme oxydée du monoglutamate), qui est la forme synthétique présente dans les aliments enrichis et les compléments alimentaires. L'acide folique est plus stable que les folates et il présente une meilleure biodisponibilité, qui peut atteindre 85 %, tandis que celle des folates naturels est de l'ordre de 50 % (Anses 2021). Pour tenir compte de cette différence de biodisponibilité, la notion d'équivalents folates alimentaires (EFA) est utilisée. Ainsi, 1 µg d'EFA équivaut à 1 µg de folates et à 0,6 µg d'acide folique.

La forme métaboliquement active de la vitamine B9 est la forme totalement réduite des folates, appelée tétrahydrofolates (THF). Les THF sont des donneurs de groupements méthyles notamment nécessaires au métabolisme des acides aminés et à la synthèse des acides nucléiques et donc à la division cellulaire. Ainsi, la déficience en folates se manifeste d'abord dans les tissus à renouvellement rapide comme les cellules sanguines. La déficience en vitamine B9 diminue la vitesse de division de toutes les cellules et notamment des globules rouges dont le renouvellement est rapide. Ainsi, la conséquence première d'une déficience en vitamine B9 est l'anémie mégalo-blastique, c'est-à-dire, la production de globules rouges anormalement grands avec des noyaux peu différenciés (Efsa 2014).

Un des rôles majeurs des folates est la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, réaction catalysée par la méthionine synthase et nécessitant la synthèse de 5 méthyl-THF par la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). Pour cette raison, la concentration sanguine en homocystéine est parfois utilisée comme marqueur du statut en folates. Toutefois, il s'agit d'un marqueur non spécifique dans la mesure où la concentration plasmatique en homocystéine dépend également de l'activité d'autres enzymes, elles-mêmes sous la dépendance d'autres vitamines du groupe B (B12, B6, B2). Les concentrations plasmatiques et érythrocytaires en folates constituent d'autres marqueurs du statut de ces derniers.

La vitamine B9 est également impliquée dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN). Il s'agit d'un ensemble de malformations congénitales qui résultent d'une fermeture incomplète du tube neural pendant les premières étapes de l'embryogénèse. Bien que les femmes concernées par ces anomalies embryonnaires aient le plus souvent des apports normaux en vitamine B9, leurs concentrations en vitamine B9 dans le sérum et les globules rouges sont faibles. Une supplémentation en acide folique pendant la période préconceptionnelle joue un rôle protecteur bien établi, ce qui a donné lieu à de nombreuses recommandations (Efsa 2014).

Les aliments riches en folates incluent les légumineuses, les légumes à feuilles et le foie. La levure de bière et le germe de blé sont également riches en folates (Anses 2020).

1.1.2 Recommandations à l'attention des femmes en âge de procréer

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) souligne l'intérêt pendant la grossesse d'une alimentation variée et indique qu'il convient de débiter une supplémentation orale quotidienne avec 400 µg d'acide folique « (...) aussi tôt que possible (dans l'idéal, avant la conception) pour prévenir les anomalies du tube neural » (Organisation mondiale de la santé 2016).

En France, une alimentation variée et riche en folates est recommandée pour les femmes ayant un projet de grossesse avec, en complément, la prise quotidienne d'un supplément d'acide folique⁸. Tout comme l'OMS, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une prise quotidienne de 400 µg d'acide folique dès lors qu'une femme a un souhait de grossesse, au moins 4 semaines avant la conception et ce jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (HAS 2009). Cette recommandation pose un problème de faisabilité dans la mesure où la survenue d'une grossesse peut être non planifiée. En pratique, cela implique que les femmes prennent ce traitement en continu pendant des semaines, voire des mois, jusqu'à ce qu'elles soient enceintes.

Tenant compte des différences de biodisponibilité entre les folates et l'acide folique, l'Anses a recommandé un apport de 600 µg équivalents folates alimentaires (EFA⁹)/j pour les femmes susceptibles de devenir enceintes et les femmes enceintes (Anses 2021).

1.1.3 Limite de sécurité

L'Efsa a adopté une LSS de 1000 µg/j chez l'adulte (y compris chez les femmes enceintes ou allaitantes) qui ne concerne que les formes synthétiques de la vitamine B9, utilisées pour l'enrichissement et les compléments alimentaires (Efsa 2014; Efsa Panel on Nutrition *et al.* 2023). Des LSS ont été dérivées pour les enfants sur la base du poids corporel (Efsa 2014; Efsa Panel on Nutrition *et al.* 2023). L'Efsa a considéré qu'il n'existait pas de risque associé à la consommation élevée de folates alimentaires (Efsa 2023). Ainsi, seules les formes de synthèse de la vitamine B9 (acide folique) sont à prendre en compte pour évaluer le risque de dépassement de LSS.

L'effet critique retenu pour l'établissement de cette LSS est le risque de progression des symptômes neurologiques chez les patients déficients en cobalamine (vitamine B12).

De plus, l'Efsa indique dans son avis que les preuves sont insuffisantes pour conclure à une relation positive et causale entre l'apport alimentaire en folate et une fonction cognitive altérée, le risque de cancer colorectal et de la prostate.

En 2023, après une revue systématique de la littérature, l'Efsa a décidé de ne pas modifier la LSS précédemment établie de 1000 µg/j pour les adultes (Efsa, 2023). Cette LSS s'applique à l'apport d'acide folique, de (6S)-5-méthyltétrahydrofolate de glucosamine ou de sels de calcium de l-5-méthyltétrahydrofolate, utilisés dans les compléments alimentaires ou l'enrichissement de l'alimentation.

⁸ Programme national nutrition santé (PNNS). Je pense bébé. Je pense B9. La vitamine B9, le bon réflexe pour bien préparer votre grossesse. [Lien](#).

⁹ 1 µg d'EFA équivaut à 1 µg de folates alimentaires et à 0,6 µg d'acide folique.

Tableau 1 : LSS pour l'acide folique ($\mu\text{g}/\text{j}$) définies par l'Efsa selon les tranches d'âge

Groupes de population	LSS pour l'acide folique ($\mu\text{g}/\text{j}$)
4-11 mois	200
1-3 ans	200
4-6 ans	300
7-10 ans	400
11-14 ans	600
15-17 ans	800
Adultes (incluant les femmes enceintes ou allaitantes)	1000

1.1.4 Prévention primaire des AFTN en France

Les objectifs et outils développés dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS) depuis 2001 (cf. Annexe 2) ont essentiellement une visée informationnelle. Ils portent sur :

- la sensibilisation des professionnels de santé sur l'importance du conseil et de la prescription d'un supplément d'acide folique à toutes les femmes ayant un projet de grossesse. Cette sensibilisation doit s'appuyer sur la formation, la diffusion de guides de recommandations nutritionnelles ou la diffusion d'informations (par e-mailing, par des encarts dans la presse spécialisée, etc.) à l'attention des professionnels quant à leur rôle sur ce sujet ;
- la sensibilisation des femmes ayant un projet de grossesse sur l'importance de consommer des aliments naturellement riches en folates et sur l'importance d'échanger avec un professionnel de santé afin de se voir prescrire un supplément d'acide folique en période périconceptionnelle. Cette sensibilisation repose sur la diffusion d'informations par brochure/affichage rendues disponibles notamment par des professionnels du champ socio-sanitaire (p.ex. centres de planning familial, centres de protection maternelle et infantile (PMI), pharmacies), via la presse féminine, familiale, ou sur Internet.

Selon Santé Publique France, le dernier plan de diffusion de la campagne sur les folates « je pense bébé, je pense B9 » auprès des professionnels de santé (affiche et dépliant) a démarré en mars 2024, visant plus de 150 000 points de diffusion par courrier et e-mailing.

En lien avec ces actions de sensibilisation, la mise en vente d'une forme galénique d'acide folique (comprimé de 400 μg) en prévention des AFTN est intervenue dans le courant de l'année 2003 (Base de données publique des médicaments 2024). Dès sa mise sur le marché, lorsque délivré sur prescription médicale, ce supplément a fait l'objet d'un remboursement à 65% par le Régime général de l'Assurance Maladie (Danet et Olier 2009). Il est aussi accessible à la vente en pharmacie sans prescription médicale, tout comme les compléments alimentaires ayant la même dose et la même indication (Vidal 2015).

Depuis la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires de 2009¹⁰ (HPST), les sages-femmes peuvent réaliser des consultations de suivi gynécologique de prévention et, depuis 2011, elles sont autorisées à prescrire de l'acide folique à des fins de « prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural »¹¹.

En dehors du PNNS, des organisations de santé ont émis des recommandations à l'attention des professionnels de santé soulignant leur rôle dans la prescription d'une supplémentation en acide folique en prévention des AFTN pour les femmes ayant un projet de grossesse (HAS 2009; CRMVM 2021; Czernichow et al. 2004; Lecorguillé, Camier, et Kadawathagedara 2021). Des associations de patients ont également participé à la production de documents d'information à l'attention de la population (p.ex. Association nationale Spina Bifida et Handicaps Associés 2015).

Un inventaire des interventions régionales ou locales déclinant les messages du PNNS sur la vitamine B9 n'a pas été réalisé dans le cadre de l'expertise¹².

1.1.5 Observance de la supplémentation en période périconceptionnelle

Les résultats d'études françaises publiées au cours des 15 dernières années convergent pour indiquer que moins d'un tiers des femmes suivent les recommandations de supplémentation en acide folique en prévention des AFTN (cf. Annexe 5).

Selon quatre études nationales, la proportion de femmes prenant de l'acide folique en période pré- ou périconceptionnelle est comprise entre 14,3%¹³, selon une étude portant sur la délivrance d'acide folique en pharmacie sur prescription médicale sur la période 2006-2016 (de la Fournière et al. 2020) et 26%, selon une étude sur la prise d'acide folique en période périconceptionnelle telle que déclarée en 2011 par des femmes participant à la cohorte de naissances ELFE (Camier *et al.* 2019)¹⁴. Ces résultats convergent avec ceux d'études réalisées à plus petite échelle, selon lesquelles la proportion de femmes prenant de l'acide folique en période pré- ou périconceptionnelle allait de 17%, selon une enquête réalisée en 2009 auprès d'un échantillon de patientes hospitalisées en suites de couches à la maternité du Centre hospitalier universitaire (CHU) d'Angers (Klein, Poilblanc et Goichon 2009), à 36,3%, selon une enquête réalisée en 2018 auprès de 200 femmes interrogées lors de leur passage dans les services de suite de couches de trois maternités du bassin marseillais (Guillaume *et al.* 2020).

La faible application de la recommandation de la supplémentation en acide folique est documentée ailleurs dans le monde. Les résultats des deux revues de littérature internationale portant sur des pays économiquement développés mettent en évidence que la proportion de femmes prenant de l'acide folique tel que recommandé est inférieure à 50 % dans la plupart des pays (Stockley et Lund 2008; Toivonen, Oinonen et Duchene 2017).

¹⁰ LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009, article 86.

¹¹ Arrêté du 12 octobre 2011 fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes et portant abrogation de dispositions réglementaires ([lien](#)).

¹² L'une des auditions réalisées (avec Dr Emmanuelle Samson, médecin chargée de coordination au Centre de référence maladies rares de Rennes) a néanmoins permis d'identifier un exemple de déclinaison locale de la campagne de communication « Je pense bébé. Je pense B9 » par le CHU et la mairie de Rennes en 2019. Cette campagne comprenait des actions de sensibilisation des professionnels de santé du CHU, des interventions dans des réseaux de quartiers, une campagne d'information et d'affichage sur Rennes Métropole, l'envoi d'affiches aux professionnels de santé, des campagnes digitales, des interventions dans les médias.

¹³ Dont moins du tiers (30,9%) avant le début de la grossesse.

¹⁴ La prise d'acide folique rapportée par 50,2% des femmes dans l'étude de Pouchieu et al. (2013) n'est pas prise en compte ici puisqu'elle porte sur le 1er trimestre de grossesse, sans préciser si cela inclut la période pré- ou périconceptionnelle.

Depuis la parution de la plus récente de ces deux revues, 8 études européennes indiquent une variation parfois forte de la proportion de femmes prenant de l'acide folique tel que recommandé, allant selon les pays de 9,4 % (Iglesias-Vázquez *et al.* 2022) à 42,9 % (Cawley *et al.* 2016). Il convient de noter que, selon les études, la prise d'acide folique recommandée n'est pas toujours définie de la même manière, notamment concernant la période de prise. L'échantillonnage et les méthodes sont également hétérogènes (cf. Annexe 4).

1.2 Objet et modalités de réalisation de la saisine

1.2.1 Objet de la saisine

Les AFTN ont des expressions cliniques de gravité variable, allant de l'anencéphalie au spina bifida (Figure 1). L'anencéphalie¹⁵ est une anomalie congénitale létale caractérisée par l'absence totale ou partielle de l'encéphale, du crâne et du cuir chevelu et peut être associée à l'absence de moelle épinière. Le spina bifida¹⁶ est une anomalie de fermeture du tube neural caractérisée par une fermeture inadéquate de la colonne vertébrale pendant le développement embryonnaire. L'encéphalocèle¹⁷ est un défaut de fermeture du tube neural qui est caractérisé par une fusion osseuse incomplète donnant lieu à des protubérances, en forme de poches, du cerveau et des membranes qui le recouvrent au niveau des ouvertures du crâne. Le dépistage de ces anomalies est réalisé lors des examens de suivi échographique de la femme enceinte, et la gravité du tableau peut conduire à des interruptions médicales de grossesse (IMG). Les facteurs de risque des AFTN comprennent les antécédents familiaux d'AFTN, les traitements médicamenteux (antiépileptiques, acide valproïque), le diabète, l'obésité et un statut insuffisant en folates chez la mère dans la période entourant la conception qui est un déterminant majeur.



Figure 1: Anomalies de fermeture du tube neural (de gauche à droite : encéphalocèle, spina bifida et anencéphalie) ; image CDC (<https://www.cdc.gov/birth-defects/about/neural-tube-defects.html>)

En France, d'après les données biologiques des études ENNS et Esteban réalisées par Santé publique France, la part des femmes adultes en âge de procréer (18-49 ans non ménopausées) présentant un déficit en folates sériques a quasiment doublé passant de 7,2 % en 2006 à 13,4 % en 2015. Cette augmentation touche toutes les classes d'âge en étant plus marquée chez les femmes les moins diplômées (prévalence de 8,6 % en 2006 contre

¹⁵ Définition Anencéphalie, SPF : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/articles/anomalies-du-tube-neuralalies>

¹⁶ Définition Spina bifida, Orphanet : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/823>

¹⁷ Définition Encéphalocèle, Orphanet : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/199647>

21,9 % en 2015 chez les femmes déclarant un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat, tandis qu'elle est de 5,8 % en 2015 chez celles déclarant un niveau de diplôme supérieur à Bac+3) (Équipe de surveillance et d'épidémiologie 2019).

Selon les résultats de l'Enquête nationale périnatale 2021, la prévention des AFTN par la prise d'acide folique est mise en place trop tardivement puisque moins d'un tiers des femmes ayant accouché (28,3%) avait commencé à prendre un complément d'acide folique avant la grossesse. (Cinelli *et al.* 2022).

Pour réduire la prévalence des AFTN, plus de 80 pays ont mis en place depuis plusieurs années un enrichissement en acide folique d'aliments de consommation courante (le plus souvent les farines, parfois seulement le pain ou les produits céréaliers) (Quinn *et al.* 2024).

En 2017, le HCSP soulignait que la proportion de femmes prenant de l'acide folique en période périconceptionnelle demeurait faible en France et a formulé en ce sens des recommandations visant à « diffuser une information massive auprès des femmes en âge de procréer et des professionnels de santé quant à l'importance cruciale de la supplémentation qui devrait être débutée en amont de la conception et prolongée 3 mois après¹⁸», et visant à « reconsidérer la question de l'enrichissement systématique d'aliments largement consommés (...) » (Haut Conseil de la Santé Publique 2017). Cette question était de nouveau soulignée dans un avis plus récent du HCSP relatif à la révision des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes et allaitantes (Haut Conseil de la Santé Publique 2022).

La Direction générale de la santé a donc demandé à l'Anses de mettre à jour les connaissances sur l'efficacité des folates dans la prévention des AFTN, de réaliser une analyse de situation du statut en folates des femmes en désir de grossesse, et d'émettre des recommandations d'actions de santé publique à mener pour améliorer la prévention des AFTN.

Il est demandé à l'Anses de mener :

1. une analyse bibliographique sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN ;
2. une évaluation du risque d'augmentation de l'incidence des AFTN lié à l'augmentation du risque de déficit en folates observé en France entre 2006 et 2015 (Esteban) en se fondant notamment sur les données d'évolution de l'incidence d'AFTN en France collectées par Santé publique France (notamment en 2013 et 2021), au regard des recommandations sur la supplémentation préconceptionnelle ;
3. un parangonnage international identifiant les stratégies et mesures mises en œuvre dans d'autres pays pour réduire les AFTN et leurs évaluations ;
4. une analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation.

Enfin, il a été demandé à l'Anses de proposer des recommandations d'actions de santé publique à mener en France pour améliorer la prévention des AFTN.

1.2.2 Modalité de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié à deux experts rapporteurs rattachés au comité d'experts spécialisé (CES) Analyse socio-économique et cinq experts rapporteurs, rattachés au CES Nutrition humaine, l'instruction de cette saisine.

¹⁸ 0,4 mg/jour pour l'ensemble des femmes et 5 mg/jour en cas d'antécédent.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES Nutrition humaine (CES pilote) et au CES Analyse socio-économique (pour appui et discussion). Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ces travaux ont été présentés et adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 5 septembre 2024.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (janvier 2024) ».

1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Evaluation des prévalences entre 2012 et 2021 des anomalies de fermeture du tube neural en France

2.1 Méthodes de collectes de données

2.1.1 Méthodes de collectes

Le système de surveillance épidémiologique des anomalies congénitales repose en France, sur sept registres de surveillance qui couvrent actuellement 20% des naissances en France et couvriront d'ici 2026 environ 26% des naissances. La répartition géographique et la population couverte (Figure 2) par ces 7 registres sont variées :

- deux registres ultramarins (aux Antilles et sur l'île de la Réunion) ;
- un registre couvrant une population exclusivement urbaine (Paris) ;
- un registre avec une population à dominante rurale (Auvergne) ;
- un registre avec à la fois une population rurale et une population maritime (Bretagne) ;
- un registre couvrant une population rurale, urbaine et industrielle (Rhône-Alpes) ;
- et un registre qui couvre des territoires maritimes, urbains, ruraux et viticoles (Nouvelle Aquitaine).

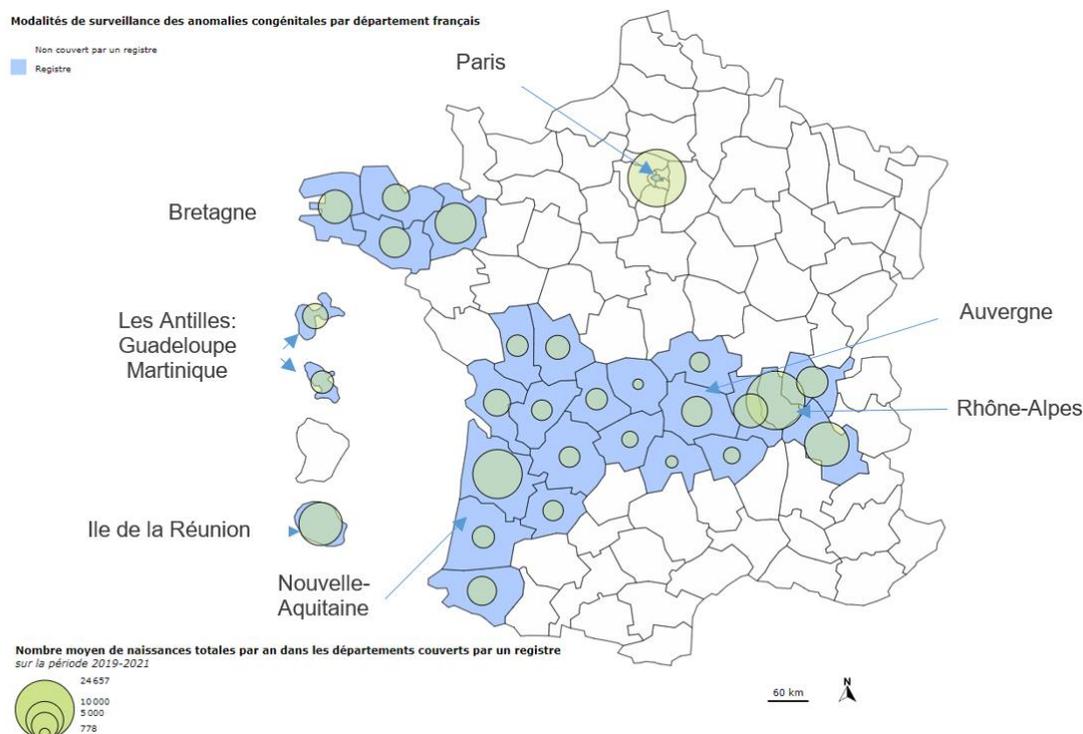


Figure 2: Nombre moyen de naissances par an dans les départements couverts par un registre sur la période 2019-2021

Dans le cadre de cette expertise, les prévalences des AFTN présentées pour la période 2012-2021 sont issues des données de cinq des sept registres français, standardisées selon les recommandations du réseau européen EUROCAT. Les données des deux autres registres n'étant pas encore mise à disposition par EUROCAT. Ces 5 registres couvrent les régions et départements suivants :

- des **Antilles**, avec un registre qui enregistre les fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales dont la mère est domiciliée dans le département de la Guadeloupe (à l'exception de Saint Martin et Saint Barthélemy) ou dans le département de la Martinique et dont l'accouchement s'est produit dans un de ces deux départements ;
- de la région **Auvergne**, avec un registre enregistrant les fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales domiciliées au moment de la naissance dans les départements de l'Allier, du Cantal, de la Haute-Loire et du Puy-de-Dôme quel que soit l'endroit du lieu d'accouchement ;
- de la région **Bretagne**, avec un registre enregistrant les fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales domiciliés au moment de la naissance dans les départements des Côtes-d'Armor, du Finistère, d'Ille-et-Vilaine et du Morbihan, quel que soit l'endroit du lieu d'accouchement ;
- du département de **Paris**, avec un registre qui enregistre les fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales domiciliés au moment de la naissance dans ce département et dont l'accouchement s'est produit sur ce même département
- du département de **La Réunion**, avec un registre qui enregistre les fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales domiciliés au moment de la naissance dans ce département et dont l'accouchement s'est produit sur ce même département.

Ces registres réalisent un recensement le plus exhaustif possible, sur le territoire qu'ils couvrent, des fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales nés vivants, mort-nés ou mort *in utero* après une grossesse d'une durée minimum de 22 semaines d'aménorrhée (SA), ou à la suite d'une interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale (IMG), quel qu'en soit le terme. Ce recensement inclut les fœtus et nouveau-nés pour lesquels le diagnostic d'anomalie congénitale a été posé pendant la grossesse ou au cours de la première année de vie, à l'exception du registre de Paris qui réalise ce recensement pendant la grossesse et sur les 7 premiers jours de vie.

Pour identifier les fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales sur leur territoire, les registres utilisent les données provenant de l'ensemble des services hospitaliers incluant un diagnostic ou une prise en charge comme, entre autres, les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, les cahiers des maternités, les services de génétique, de fœtopathologie, de chirurgie, de cardiopédiatrie, ainsi que le premier certificat de santé de l'enfant. Les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sont également utilisées pour concourir à l'objectif d'exhaustivité.

Le contrôle qualitatif des critères d'inclusion des anomalies congénitales et de leur codage est assuré par le réseau européen des registres d'anomalies congénitales EUROCAT, dont ces cinq registres français sont membres¹⁹. Seules les anomalies congénitales considérées comme majeures sont incluses. Les anomalies mineures ne sont incluses qu'en présence d'au moins une anomalie majeure (EUROCAT Guide 1.5)²⁰.

¹⁹https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-members/registries_en

²⁰ https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/data-collection/guidelines-for-data-registration_en

Les anomalies congénitales sont codées selon la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision (CIM-10), avec l'extension à un chiffre proposé par l'Association de Pédiatrie Britannique (British Paediatric Association (BPA)). Les anomalies de fermeture du tube neural appartiennent au sous-groupe des anomalies du système nerveux.

2.1.2 Définition des prévalences d'anomalies de fermeture du tube neural

Dans le cadre de la surveillance des anomalies congénitales, les données de surveillance présentées sont des prévalences et non des incidences. L'incidence correspond au nombre total de nouveaux cas qui surviennent dans une population dans une période définie, alors que la prévalence correspond au nombre total de cas dans la population à un moment donné.

Au sein de la population, certaines grossesses pour lesquelles le fœtus est porteur d'une anomalie congénitale vont s'interrompre spontanément en début de grossesse (ce sont des fausses-couches), avant que l'anomalie n'ait pu être identifiée. Il n'est pas non plus possible de déterminer le nombre total exact de grossesses au sein d'une population, car certaines grossesses s'interrompent spontanément, parfois même avant que la grossesse n'ait été identifiée²¹.

La prévalence totale, et appliquée pour chaque groupe d'anomalies congénitales pour 10 000 naissances, est calculée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Nombre de fœtus et nouveau-nés vivants + nés sans vie porteurs d'anomalies congénitales}}{\text{Nombre de naissances totales (vivantes et sans vie) sur la même période et territoire donné}}$$

Les naissances sans vie incluent les IMG pour cause d'anomalies congénitales et les mort-nés.

Le nombre de naissances totales et de naissances sans vie sur une année et un territoire a été fournis par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) pour le calcul de prévalence. Le nombre total de naissances totales et sans vie entre 2012 et 2021 pour les cinq territoires est de 938 772.

Les estimations de prévalence sont accompagnées de leur intervalle de confiance à 95%. Les fœtus et nouveau-nés porteurs de plusieurs AFTN pour ce travail d'expertise, seront comptés dans l'estimation de la prévalence de chacun des sous-groupes d'anomalies de fermeture du tube neural.

2.2 Prévalence et évolution des anomalies de fermeture du tube neural en France

2.2.1 Prévalence des anomalies de fermeture du tube neural en France

Les données de prévalence présentées ici sont des données agrégées des 5 registres français sur la période de 2012-2021.

La prévalence moyenne annuelle sur la période 2012-2021 de fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies de fermeture du tube neural sur les 5 territoires français était de **13,5 cas pour**

²¹ <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/facilitators-guide/module-3/mod3-2.html>

10 000 naissances d'enfants nés vivants ou sans vie (mort *in-utero* et IMG). La prévalence la plus faible dans le sous-groupe des AFTN était observée pour l'encéphalocèle (1,8 pour 10 000 naissances), les prévalences observées pour l'anencéphalie et le spina bifida étaient respectivement de 5 et 6,35 cas pour 10 000 naissances. Parmi les enfants nés vivants, les prévalences étaient beaucoup plus faibles pour tous les sous-groupes d'AFTN (Figure 3). En effet, la proportion d'IMG réalisée pour les fœtus porteurs d'AFTN était très élevée, environ 88%, variant de 78% pour l'encéphalocèle à 96% pour les fœtus porteurs d'anencéphalie (Figure 4).

La proportion d'un désordre génétique associé aux AFTN était de 10,5%. Cette proportion variait également selon le type d'anomalie, de 7,6% pour l'anencéphalie à 17,2% pour l'encéphalocèle (Figure 5). Parmi les AFTN, 23,8% étaient associées à d'autres anomalies.

Les caractéristiques maternelles et fœtales de fœtus et nouveau-nés porteurs d'AFTN, montrent que 60% étaient nées de mères âgées entre 25 et 34 ans (17,1% pour les mères âgées de moins de 25 ans, 17,5% pour les mères âgées de 30-39 ans et 6% pour les mères âgées de plus de 40 ans), 95% étaient des singletons et 55,4% étaient des filles (Tableau 2).

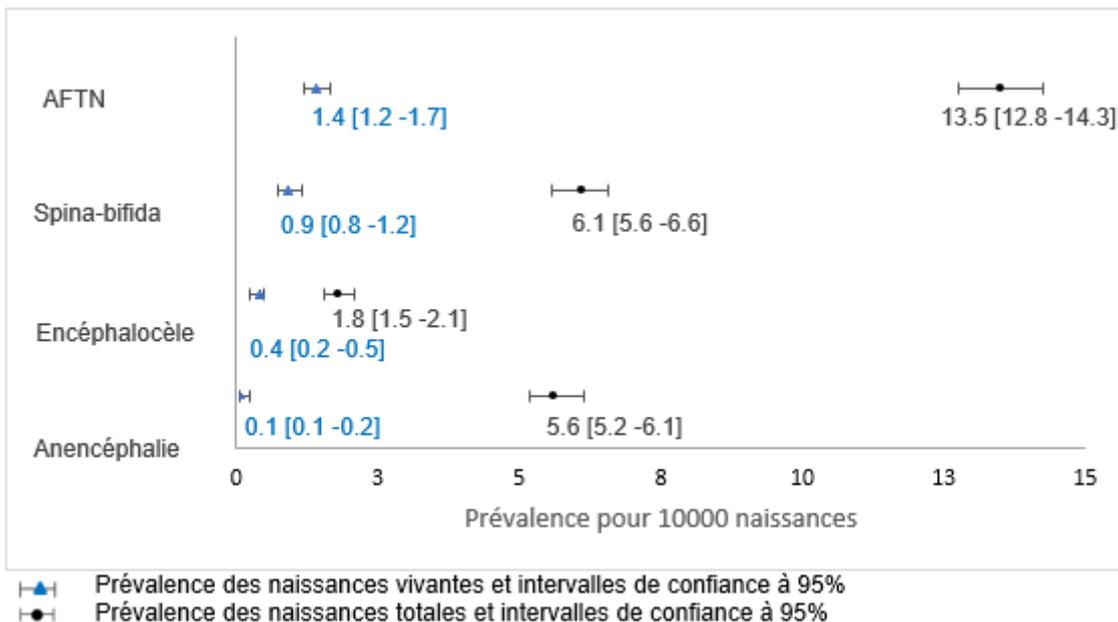


Figure 3 : Prévalence totale et prévalence des naissances vivantes et intervalles de confiance à 95% de fœtus et nouveau-nés porteurs d'AFTN sur la période 2012-2021

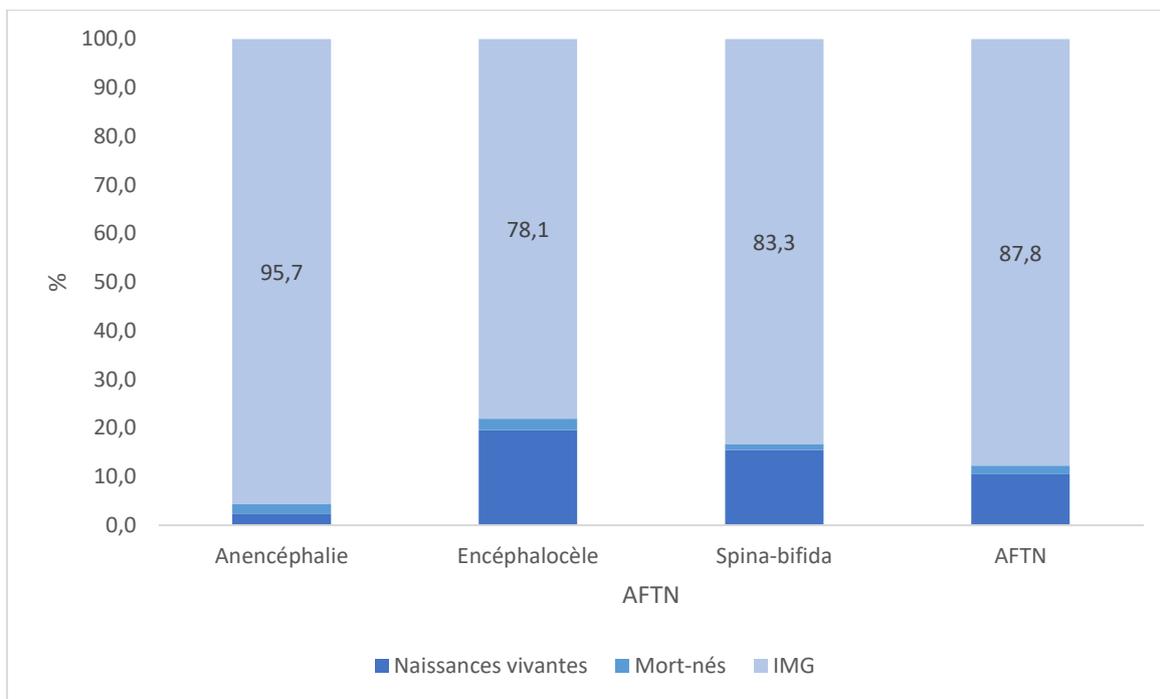


Figure 4: Part des différents types de naissance chez les porteurs d'AFTN sur la période 2012-2021

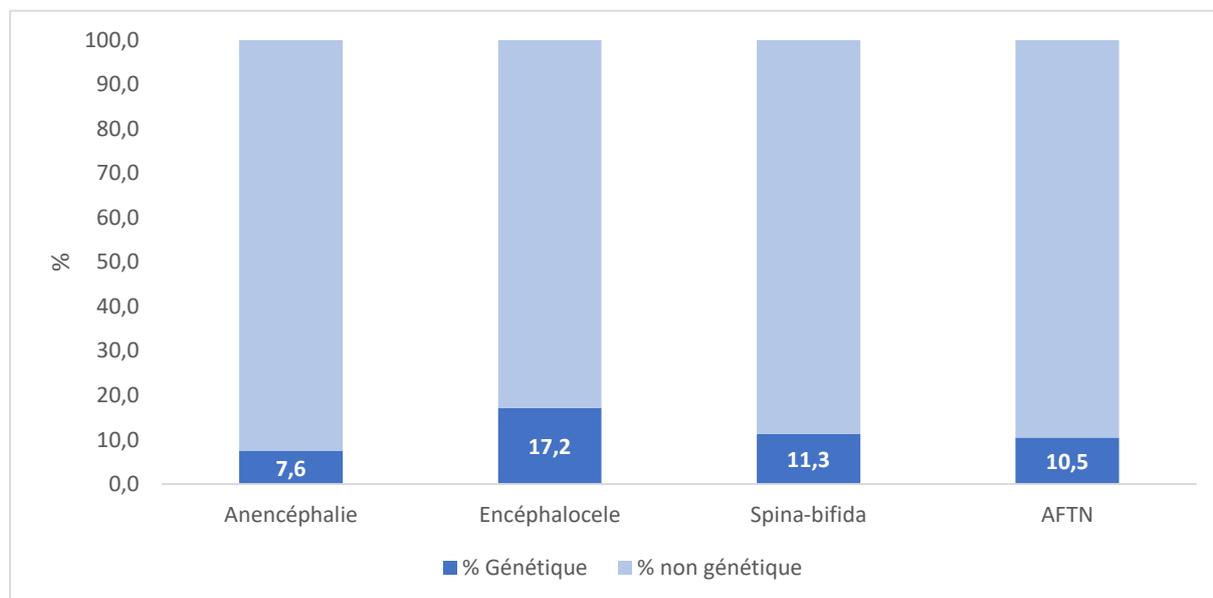


Figure 5 : Part des désordres génétiques par les porteurs d'AFTN sur la période 2012-2021

Tableau 2 : Proportion de fœtus et nouveau-nés porteurs d'AFTN en fonction des caractéristiques maternelles et fœtales sur la période 2012-2021

	N	Pourcentage (%)
Age de la mère (années)		
< 25	217	17,1
25-29	338	26,7
30-34	414	32,7
35-39	222	17,5
40+	76	6,0
Type de grossesse		
Singletons	1200	95,0
Multiples	63	5,0
Sexe de l'enfant		
Garçons	515	42,8
Filles	666	55,4
Non déterminé	22	1,8

2.2.2 Evolution de prévalence des anomalies de fermeture du tube neural en France

Une variation de prévalence est observée entre les registres avec des prévalences en moyenne autour de 11 pour 10 000 naissances pour les registres de Paris (11,1 [IC à 95% = 9,8 – 12,5]), Auvergne (11,0 [IC à 95% = 9,3 – 13,0]) et les Antilles (11,4 [IC à 95% = 9,3 – 13,9]), une prévalence moyenne pour le registre de Bretagne de 14,7 [IC à 95% = 13,4-16,1] pour 10 000 naissances et une prévalence moyenne plus élevée pour le registre de l'île de la Réunion de 18,5 [16,3-20,9] pour 10 000 naissances.

Des évolutions importantes de prévalence sont également observées sur la période 2012-2021 parmi les registres et notamment en Auvergne et l'île de la Réunion (Figure 6).

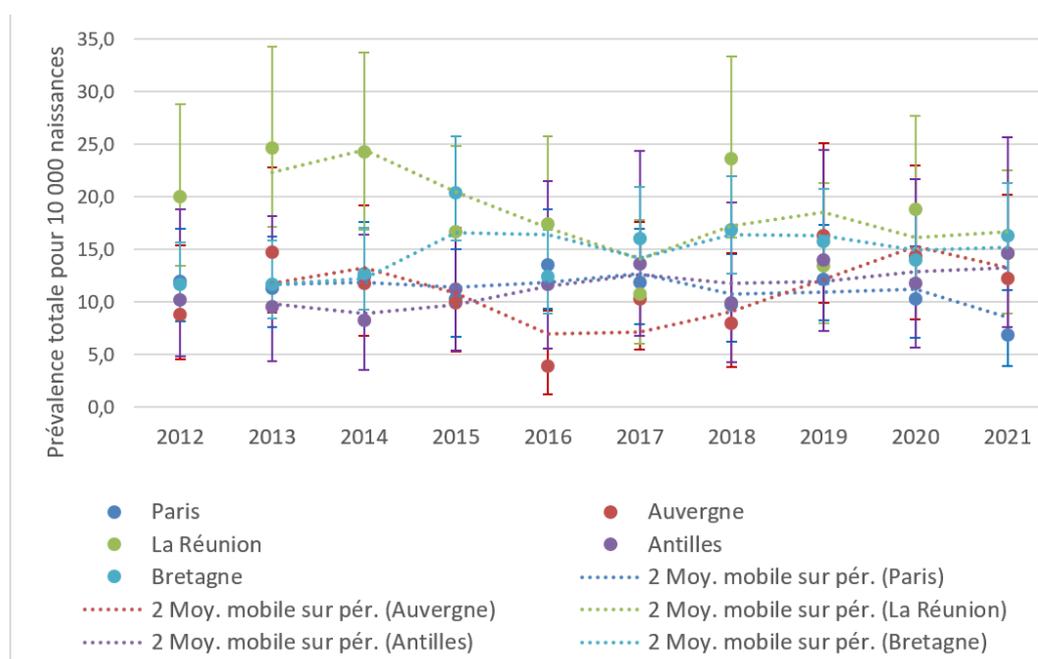


Figure 6: Prévalence totale, intervalles de confiance à 95% et moyenne mobile²² de fœtus et nouveau-nés porteurs d'anomalies de fermeture du tube neural sur la période 2012-2021

2.3 Forces et limites de ces données

La force des registres d'anomalies congénitales réside dans la qualité des données liée à la recherche et au croisement de différentes sources d'information par les registres. La collecte des données des registres qui croise plusieurs sources de données est ainsi considérée comme étant la méthode de référence en matière de surveillance des anomalies congénitales. Ces données font l'objet d'une standardisation au sein du réseau européen EUROCAT, permettant ainsi une comparaison des données de surveillance des registres français à ceux d'autres pays européens. Par ailleurs, la variété des variables recueillies permet de réaliser de nombreuses études visant à mieux comprendre les facteurs de risque et les facteurs protecteurs de survenue des anomalies congénitales.

Une limite majeure de ces données, inhérente à ce type d'évènements de santé, réside dans l'impossibilité d'estimer des incidences d'AFTN. En effet, au dénominateur, le nombre d'IMG réalisée avant 22 semaines d'aménorrhée peut être sous-estimé et peut également inclure à tort des fausses couches spontanées avant 22 semaines d'aménorrhée (données estimées par l'Insee).

Par ailleurs, le nombre de départements français pour lesquels des indicateurs de prévalence des anomalies congénitales sont disponibles reste limité, les registres français ne couvrant que 20 % du territoire. D'autres systèmes de surveillance, multi-sources, doivent donc être déployés pour appréhender l'évolution des prévalences dans les territoires non couverts, notamment au vu de la variabilité observée sur les cinq territoires analysés.

De plus, la réactivité de ce système de surveillance reste limitée puisque plus de deux années après la naissance des enfants sont nécessaires pour consolider le diagnostic d'AFTN et analyser les données.

²² Moyenne mobile = moyenne de la prévalence sur 2 années N et N-1

Enfin, le recueil des informations relatives aux caractéristiques et expositions des mères étant réalisé à partir des dossiers médicaux, il manque certaines variables pouvant expliquer les disparités territoriales observées dans la prévalence de certains groupes d'anomalies congénitales (caractéristiques ethniques et génétiques, antécédents médicaux détaillés, mode de vie et environnement de la mère en période pré-conceptionnelle et pendant la grossesse).

2.4 Conclusion

En conclusion, les données de prévalence de naissances totales de fœtus/nouveau-nés porteurs d'AFTN de 2012-2021, issues de registres français, montrent une prévalence moyenne de 13,5 pour 10 000 naissances totales (incluant les interruptions médicales de grossesse et mort *in utero*) et 1,4 pour 10 000 pour les naissances vivantes. Ceci s'explique par la proportion élevée d'IMG réalisées à la suite du dépistage prénatal de ces anomalies. A noter que 10,5 % de ces anomalies étaient associées à un désordre génétique identifié.

L'évolution de prévalence des AFTN sur la période 2012-2021 montre une variation entre les registres et notamment des prévalences plus élevées pour les registres de Bretagne et de l'île de la Réunion. Plusieurs hypothèses de facteurs de risques pour l'île de la Réunion peuvent expliquer cette hausse de prévalence, notamment des apports insuffisants en folates et une supplémentation insuffisante en acide folique, en partie dans des zones d'accès plus difficiles aux soins et à l'information médicale, ainsi qu'un diabète maternel plus fréquent qu'en hexagone.

Pour conclure, les données issues de ces registres ne sont pas suffisantes à l'heure actuelle pour pouvoir expliquer les évolutions temporelles de prévalence des AFTN et les disparités territoriales observées.

3 Revue systématique sur l'efficacité de la supplémentation et de l'enrichissement en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural

3.1 Méthode de la revue systématique

3.1.1 Structure PECO

La structure PECO (*Population Exposure Comparator Outcome*²³) (Figure 7 et Figure 8) formalise les questions de la revue systématique. Les populations considérées dans cette revue sont celles des femmes en âge de procréer pour l'exposition et leurs nourrissons pour le paramètre de santé. L'exposition est définie dans un premier cas comme la supplémentation (c'est-à-dire la prise d'un comprimé par voie orale contenant de l'acide folique correspondant soit à un complément alimentaire ou à un médicament) en acide folique et dans un second cas comme les stratégies et mesures d'enrichissement de l'alimentation en vitamine B9. Le comparateur est défini dans le premier cas comme l'absence de supplémentation en acide folique et dans le second cas comme l'absence d'enrichissement de l'alimentation en acide folique. Sur les figures du PECO figurent également les facteurs de confusion clés. Les facteurs de confusion pour lesquels un ajustement a été jugé nécessaire, et donc considérés comme des facteurs clés, sont en gras dans le PECO (voir Figure 7 et Figure 8).

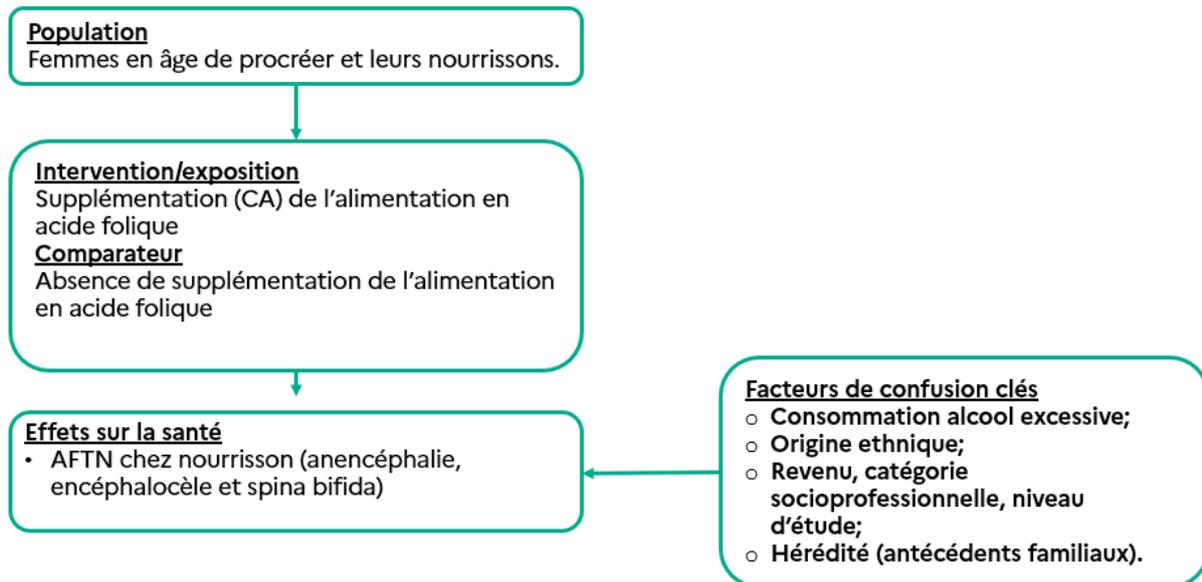


Figure 7 : PECO illustrant le lien entre la supplémentation en acide folique et les anomalies de fermeture du tube neural

²³ Population, Exposition, Comparateur, Indicateur de santé

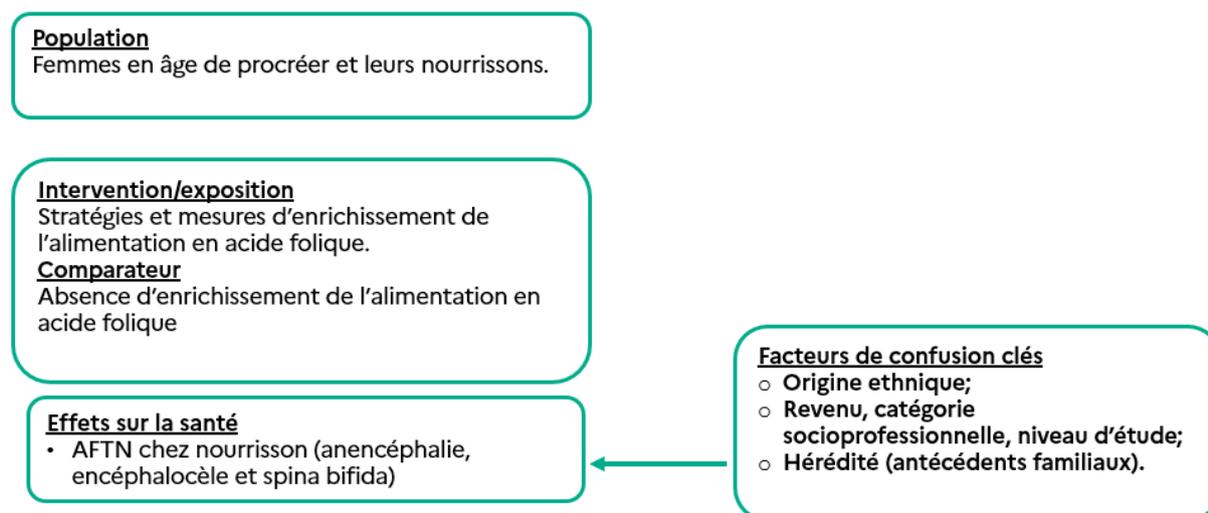


Figure 8 : PECO illustrant le lien entre l'enrichissement de l'alimentation en acide folique et les anomalies de fermeture du tube neural

3.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le groupe d'experts a défini des critères d'inclusion et d'exclusion permettant de limiter l'analyse de la littérature scientifique aux articles les plus adéquats pour répondre aux questions posées. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion

Catégories	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Type d'études	Études contrôlées randomisées Études contrôlées non-randomisées Études de cohorte prospectives Études cas-témoins Études écologiques Études avant/après	Études transversales Études non-contrôlées Revue narratives Études de cohorte rétrospectives Revue systématiques (utilisées pour la recherche manuelle) Méta-analyses (utilisées pour la recherche manuelle)
Type de publication	Publication dans un journal à comité de lecture	Littérature grise Données non-publiées Rapports Résumés Actes de conférence
Langue	Publication en anglais ou français	Publication dans une autre langue
Date	A partir de 1980	Aucun critère
Exposition : régimes	Compléments alimentaires contenant de l'acide folique ou enrichissement de l'alimentation en acide folique.	Absence de dose de supplémentation ou d'enrichissement en acide folique Absence des apports alimentaires dans les études d'observations.

Catégories	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Lieux	Tous les pays	-
Sujets	Études chez les femmes en âge de procréer et leurs nourrissons	Études expérimentales chez l'animal ou in vitro, études <i>ex vivo</i> (chez l'animal ou sur tissus humains)
État de santé des sujets	Population générale Groupes de sujets à risque (ex. surpoids, antécédents familiaux, etc.)	Groupe de sujets exclusivement malades

3.1.3 Sélection des articles

Après formulation des questions de recherche au format PECO (Figure 7 et Figure 8), la requête lexicale développée pour la recherche bibliographique, telle que validée par le CES Nutrition humaine, est la suivante :

((folic acid*) OR (vitamin B9) OR (folat*)) AND ((fortification) OR (food fortification) OR (supplement*)) AND (neural*) Filters: English, French, from 1980 - 2023

Dans un premier temps, la recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases Medline et Scopus. La suppression des articles en doublons a été faite à l'aide des outils Endnote et Cadima. La recherche impose des critères relatifs à la date de publication des articles, permettant ainsi de collecter tous les articles publiés entre 1980 et la date de la recherche bibliographique, soit le 11 mai 2023.

Dans un deuxième temps, le groupe d'experts a défini des critères d'inclusion et d'exclusion (Tableau 3) pour la sélection des articles. Ces critères, déterminés à partir des paramètres du PECO, ont permis à la coordination scientifique de trier les articles sur la base de leur titre et de leur résumé (niveau 1 du criblage) puis de déterminer leur éligibilité grâce à la lecture du texte intégral (niveau 2 du criblage). Ces deux niveaux de criblage ont été réalisés indépendamment par les deux coordinateurs scientifiques du groupe d'experts à l'aide de l'outil Cadima. Chaque fois que nécessaire, les discordances de sélection ont été résolues par le groupe d'experts.

Enfin, dans un troisième et dernier temps, une étape de recherche manuelle supplémentaire a été réalisée par des coordinateurs d'expertise de l'Anses.

3.1.4 Diagramme de flux

Après suppression des doublons provenant des deux bases de données interrogées, 3477 articles ont été triés à partir de leur titre et résumé, aboutissant à une sélection de 175 articles. Puis l'éligibilité de 74 articles a été estimée à partir du texte intégral permettant l'inclusion de 37 articles.

Un diagramme de flux, présenté à la Figure 9 résume, pour chacune de ces étapes, les articles inclus et exclus.

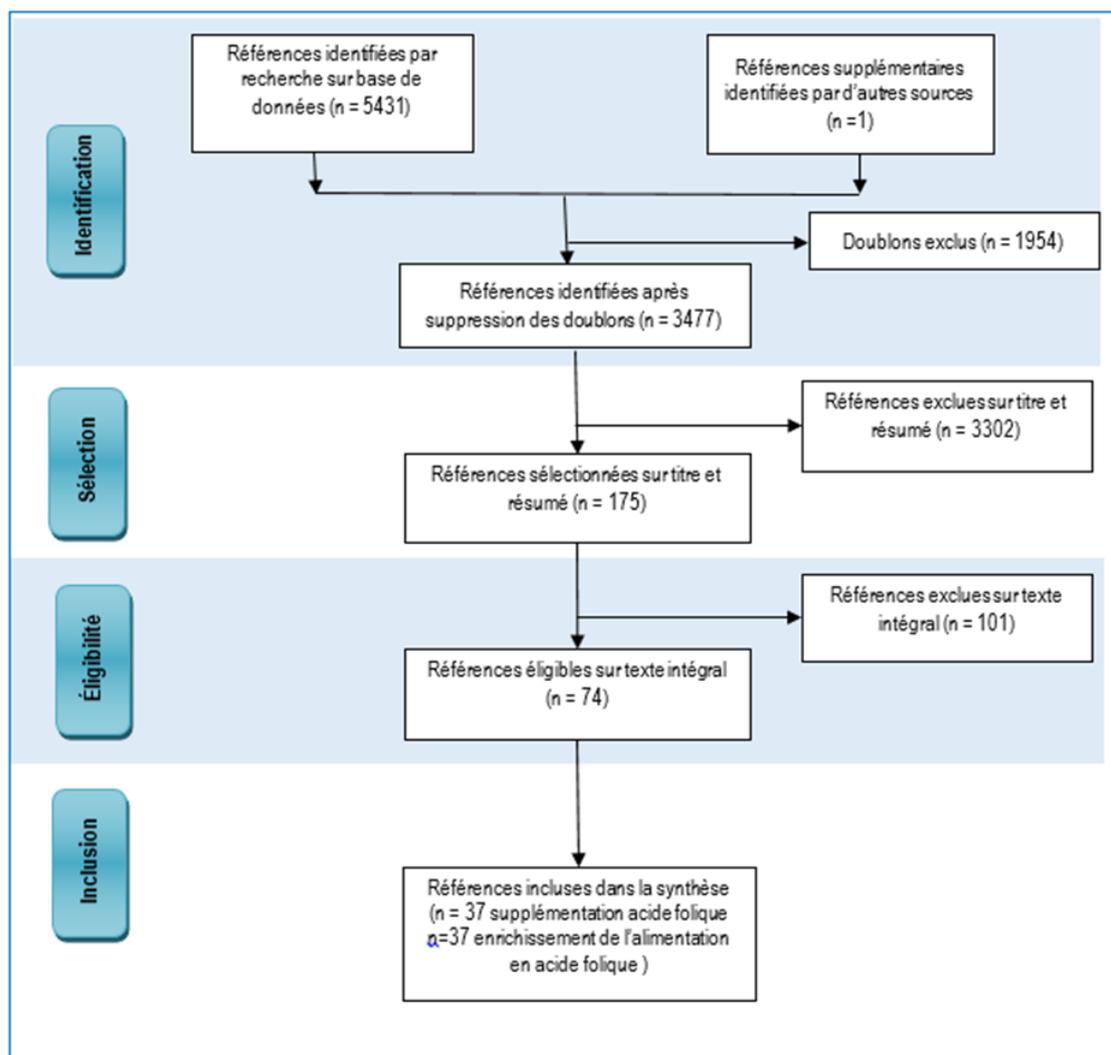


Figure 9: Diagramme de flux de la recherche bibliographique sur les liens entre supplémentation ou enrichissement en acide folique et les AFTN

3.1.5 Extraction des données issues des articles inclus et analyse du risque de biais

3.1.5.1 Extraction des données

À l'issue de cette sélection, un premier coordinateur scientifique a extrait les données des articles inclus. Les fichiers d'extraction (disponibles sur le site de l'Anses) colligent pour chaque article :

- les caractéristiques de l'étude (auteurs, date de publication, revue, type d'étude, lieu et période de recrutement) ;
- les caractéristiques de l'échantillon de population étudiée (taille, âge moyen, etc.) ;
- la définition et la mesure des régimes ;
- la définition et la mesure de l'indicateur de santé ;
- les analyses statistiques ;
- les résultats ;
- l'analyse des risques de biais ;
- les sources de financement.

Chaque extraction a ensuite été vérifiée par un second coordinateur scientifique.

3.1.5.2 Analyse du risque de biais

L'analyse du risque de biais a été conduite pour chaque article en appliquant les outils suivants :

- *Risk of Bias for Nutrition Observational Studies tool (RoB-NObs)* élaboré par le *Nutrition Evidence Systematic Review (NESR)* de l'*US Department of Agriculture (USDA)* (DGAC 2020) **pour les études d'observation** ;
- *Risk of Bias in Nonrandomized Studies - of -Interventions (ROBINS-I)* (J.A. Sterne *et al.* 2016) **pour les études d'intervention** ;
- *ROB 2.0 (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)* **pour les études randomisées contrôlées** (J.A.C. Sterne *et al.* 2019).

Cette analyse permet d'évaluer dans quelle mesure les résultats rapportés dans l'article pourraient avoir été biaisés par :

- la méthode de randomisation ou les facteurs de confusion clés ;
- la sélection des participants²⁴ ;
- la classification des expositions²⁵ ;
- les écarts aux expositions attendues²⁶ ;
- les données manquantes²⁷ ;
- les mesures de l'indicateur de santé²⁸ ;
- la sélection des résultats rapportés²⁹.

Pour chaque type de biais, le risque a été qualifié selon quatre niveaux : « faible », « modéré », « élevé » ou « très élevé », correspondant aux termes d'origine employés dans les outils, qui sont « *low* », « *moderate* », « *serious* » ou « *critical* » (DGAC 2020). Par exemple, un risque de biais lié aux facteurs de confusion qualifié de « faible » signifie que dans l'étude il n'y a pas de facteur de confusion résiduel identifié.

Lorsque l'information n'était pas disponible, le fichier d'extraction n'indiquait « pas d'information ». Le fichier d'extraction accompagné des articles était adressé au groupe d'experts pour permettre la rédaction d'un texte de synthèse et l'évaluation du poids des preuves.

²⁴ Vérification que le début du suivi des participants inclus dans l'étude coïncide avec le début de l'exposition.

²⁵ Vérification que 1) le régime et les méthodes utilisées pour évaluer le régime étaient bien définis et concernaient le régime d'intérêt ; 2) les méthodes de classification étaient valides, fiables, appliquées de la même façon entre les groupes et entraînant un risque minimal de mauvaise classification du régime (avec une erreur aléatoire ou systématique); 3) la nature du régime n'était pas influencée par l'indicateur de santé (sa présence, sa connaissance ou le fait d'être à risque).

²⁶ On vérifie qu'il n'y avait pas de changement dans le statut du régime qui aurait pu avoir un impact sur l'indicateur de santé.

²⁷ On vérifie que les données étaient raisonnablement complètes ou les proportions et les raisons expliquant les participants manquants étaient similaires entre les régimes ou que l'analyse a pris en compte les données manquantes et a probablement éliminé le risque de biais.

²⁸ On vérifie que les méthodes d'évaluation des indicateurs de santé étaient comparables entre les régimes et qu'il était peu probable que la mesure des résultats soit influencée par la connaissance du régime.

²⁹ On vérifie que les résultats rapportés correspondent à tous les résultats analysés et tous les sous-groupes prévus.

3.2 Evaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a été conduite en suivant les domaines d'évaluation considérés par l'outil du NESR et une échelle d'expression du niveau de confiance, identique pour tous les thèmes de santé, dont les grades possibles sont « élevé », « modéré », « faible » et « non estimable » qui correspondent aux niveaux de l'outil original, dont les termes sont « strong », « moderate », « limited » et « not assignable ».

Les domaines évalués pour chaque thème de santé étaient :

- **Contrôle des risques de biais** : en suivant les démarches citées précédemment, le groupe d'experts a évalué de quelle façon les erreurs systématiques résultant de la conception et de la conduite des études (par ex. biais liés aux facteurs de confusion, à la sélection des participants, à la classification des expositions, aux données manquantes) ont pu altérer les résultats rapportés par l'ensemble des études ;
- **Concordance des résultats** : le groupe d'experts a évalué le degré de similitude entre les résultats des différentes études pour ce qui concerne leur direction et leur amplitude. Le groupe d'experts a examiné si les résultats discordants pouvaient s'expliquer par des différences de méthode ;
- **Caractère direct** : le groupe d'experts a évalué si les études permettaient de répondre directement à la question posée ou si elles n'y répondaient qu'indirectement ;
- **Précision** : le groupe d'experts a évalué le niveau de précision des résultats obtenus à partir, notamment, du nombre d'événements d'intérêt et de la taille des intervalles de confiance des estimations ;
- **Caractère généralisable** : le groupe d'experts a estimé si les participants de l'étude, les expositions et comparateurs ainsi que les résultats examinés dans l'ensemble étaient généralisables à la population française actuelle, avec ses habitudes de consommations alimentaires.

Le grade final de la conclusion était ensuite attribué par le groupe d'experts en prenant en compte l'évaluation des différents domaines et suivant un diagramme de décision (Figure 10). Une conclusion unique était proposée pour un thème de santé donné lorsqu'elle concordait pour tous les indicateurs de ce thème, dans le cas contraire, une conclusion par indicateur a été réalisée.

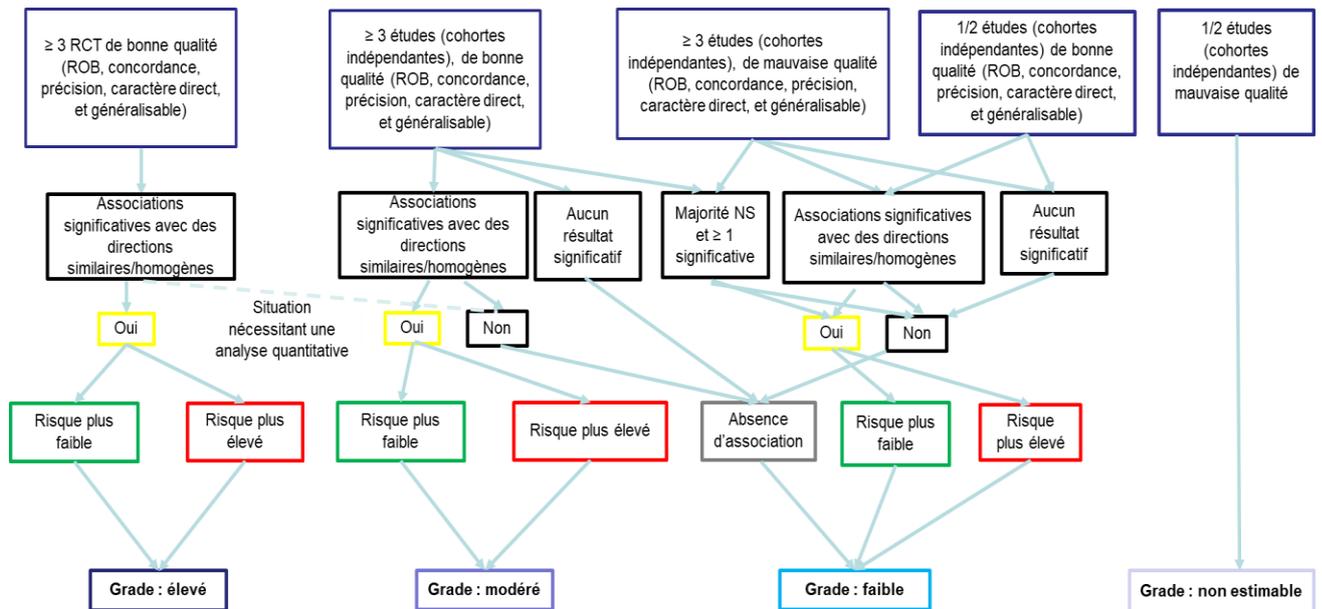


Figure 10 : Diagramme de décision pour l'attribution du poids des preuves.

Un grade « élevé » signifie que le niveau de confiance dans la conclusion est élevé, de sorte qu'il est jugé très improbable que de nouvelles études puissent modifier la conclusion. Ce grade correspondrait à un corpus de preuves d'une qualité très élevée, telle qu'évaluée dans les différents domaines (faible risque de biais, concordance des résultats, caractère direct, précision, caractère généralisable).

Un grade « modéré » signifie que la conclusion est fondée sur un corpus de preuves de qualité modérée et qu'il est possible que de nouvelles études puissent entraîner une modification de la conclusion du groupe d'experts.

Un grade « faible » signifie que la conclusion est fondée sur un corpus de preuves incluant peu d'études ou de qualité faible à la suite de l'évaluation des domaines cités précédemment, signifiant qu'il est probable que de nouvelles études puissent entraîner une modification de la conclusion.

Un grade « non estimable » signifie qu'une conclusion ne pouvait pas être établie soit en raison d'un manque d'études de qualité suffisante, soit en raison de l'absence d'études.

3.3 Revue systématique sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural

La revue systématique a retenu 37 articles scientifiques publiés entre 1989 et 2022 portant sur la relation entre la supplémentation en acide folique et le risque d'AFTN. Trois articles reposent sur des études randomisées contrôlées (Czeizel 1993; Czeizel et Dudás 1992; MRC Vitamin Study Research Group 1991), onze articles sur des études de cohorte prospectives (Czeizel, Dobó et Vargha 2004; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kurdi *et al.* 2019; Milunsky *et al.* 1989; Moore *et al.* 2003; Zhou *et al.* 2022; Gildestad *et al.* 2020; J. Liu *et al.* 2018; Nishigori *et al.* 2019; Stevenson *et al.* 2000), trois articles sur des études d'intervention non contrôlées (G. Chen *et al.* 2008; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Berry *et al.* 1999), dix-neuf articles sur des études cas-témoins (Bower *et al.* 2004; Bower et Stanley 1992;

Carmichael, Yang et Shaw 2010; Chandler *et al.* 2012; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; De Marco *et al.* 2011; Gong *et al.* 2010; Gong *et al.* 2016; Kancherla *et al.* 2017; Kondo *et al.* 2015; Mills *et al.* 1989; Nili et Jahangiri 2006; Shaw *et al.* 1995; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Al Rakaf *et al.* 2015) et un article sur une étude écologique (Klusmann *et al.* 2005).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Allemagne (un article), en Arabie-Saoudite (deux articles), en Australie (deux articles), au Bangladesh (un article), en Chine (huit articles), aux États-Unis (dix articles), en Hongrie (quatre articles), en Iran (un article), en Italie (un article), au Japon (deux articles), au Mexique (un article), en Norvège (un article), aux Pays-Bas (un article) et en Suède (deux articles). Une dernière étude a été conduite de façon multicentrique au Royaume-Uni, en Hongrie, en Israël, en Australie, au Canada, en URSS et en France.

Le nombre de participantes variait de 106 (Kancherla *et al.* 2017) à 888 294 (Gildestad *et al.* 2020). L'âge moyen des mères allait de 22 ans (Kancherla *et al.* 2017) à 32 ans (Nishigori *et al.* 2019).

Les origines ethniques des participantes n'étaient rapportées que dans les études américaines et l'étude italienne. Dans ces études, les participantes étaient majoritairement des femmes « blanches non hispaniques » (Chandler *et al.* 2012; Sotres-Alvarez *et al.* 2013), des femmes « blanches » (Mills *et al.* 1989; Thompson *et al.* 2003), des femmes « hispaniques » (Shaw *et al.* 1995) et d'origine mexicaine (Suarez *et al.* 2000). L'étude italienne incluait exclusivement des femmes « blanches » (De Marco *et al.* 2011).

■ Exposition et comparateur

Dans toutes les études, l'exposition était la prise d'acide folique ou de compléments alimentaires contenant également d'autres vitamines et minéraux. Le détail des expositions est fourni dans l'évaluation stratifiée par la suite.

■ Évaluation des AFTN

Les AFTN étaient définies selon les 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies (CIM) dans sept articles (Gildestad *et al.* 2020; Kurdi *et al.* 2019; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Stevenson *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Moore *et al.* 2003). Dans un article, les cas d'AFTN ont été rapportés par une association de patients (Kondo *et al.* 2015). Dans les autres articles, les auteurs ont rapporté avoir identifié les cas d'AFTN par l'intermédiaire de diagnostics médicaux (Al Rakaf *et al.* 2015; Berry *et al.* 1999; Bower *et al.* 2004; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Chandler *et al.* 2012; G. Chen *et al.* 2008; Czeizel 1993; Czeizel, Dobó et Vargha 2004; Czeizel et Dudás 1992; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; De Marco *et al.* 2011; Gong *et al.* 2010; Gong *et al.* 2016; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kancherla *et al.* 2017; Klusmann *et al.* 2005; J. Liu *et al.* 2018; Mills *et al.* 1989; Milunsky *et al.* 1989; MRC Vitamin Study Research Group 1991; Nili et Jahangiri 2006; Nishigori *et al.* 2019; Shaw *et al.* 1995; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; Zhou *et al.* 2022; Bower et Stanley 1992).

Dans dix-huit articles, la définition des AFTN recouvre les anencéphalies, spina bifidas et encéphalocèles (Bower *et al.* 2004; Bower et Stanley 1992; J. Liu *et al.* 2018; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Milunsky *et al.* 1989; MRC Vitamin Study Research Group 1991; Nishigori *et al.* 2019; Stevenson *et al.* 2000; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Berry *et al.*

1999; Czeizel et Dudás 1992; Klusmann *et al.* 2005; Mills *et al.* 1989; Shaw *et al.* 1995; Zhou *et al.* 2022). Dans quatre articles la définition des AFTN recouvre seulement les anencéphalies et spina bifidas (Al Rakaf *et al.* 2015; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Chandler *et al.* 2012; Czeizel, Dobó et Vargha 2004). Dans trois articles, seul le spina bifida était considéré (De Marco *et al.* 2011; Kancherla *et al.* 2017; Kondo *et al.* 2015). Dans douze articles, les AFTN n'étaient pas définis (G. Chen *et al.* 2008; Czeizel 1993; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; Gildestad *et al.* 2020; Gong *et al.* 2010; Gong *et al.* 2016; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kurdi *et al.* 2019; Moore *et al.* 2003; Nili et Jahangiri 2006; Sotres-Alvarez *et al.* 2013).

- Analyse des résultats
 - AFTN totales

Dans treize articles, pour lesquels l'acide folique était pris en période périconceptionnelle à une dose connue, la prise d'acide folique comparée à aucune prise d'acide folique était associée à un risque ou une prévalence plus faible d'AFTN (Berry *et al.* 1999; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; Gong *et al.* 2010; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Klusmann *et al.* 2005; Kondo *et al.* 2015; J. Liu *et al.* 2018; Nili et Jahangiri 2006; Shaw *et al.* 1995; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Zhou *et al.* 2022; Gong *et al.* 2016).

Dans l'étude de Shaw *et al.*, stratifiée sur l'origine ethnique, l'association entre la prise d'acide folique dans les trois mois après la conception et le risque d'AFTN n'était significative que chez les femmes « blanches non hispaniques » (Shaw *et al.* 1995).

Dans neuf articles, la prise de compléments alimentaires contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque ou une prévalence plus faible d'AFTN (Milunsky *et al.* 1989; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Moore *et al.* 2003; Thompson *et al.* 2003; MRC Vitamin Study Research Group 1991; G. Chen *et al.* 2008; Czeizel, Dobó et Vargha 2004; Chandler *et al.* 2012; Stevenson *et al.* 2000). Néanmoins un article n'a pas rapporté la dose d'acide folique utilisée dans les compléments alimentaires (Sotres-Alvarez *et al.* 2013).

Dans dix articles, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'acide folique, ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque d'AFTN (Mills *et al.* 1989 ; Nishigori *et al.* 2019; Bower *et al.* 2004; Bower et Stanley 1992; Carmichael, Yang et Shaw 2010; Gildestad *et al.* 2020; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kurdi *et al.* 2019; Suarez *et al.* 2000). Parmi ces dix articles, deux n'ont pas rapporté la dose d'acide folique présente dans les compléments alimentaires (Bower et Stanley 1992; Carmichael, Yang et Shaw 2010)

Trois articles n'ont pas présenté d'analyse statistique ou d'évolution de la prévalence d'AFTN (Al Rakaf *et al.* 2015; Czeizel 1993; Czeizel et Dudás 1992).

- Anencéphalie

Les quatre études portant sur la prise d'une dose connue d'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, ont montré que celle-ci était associée à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Martinez de Villarreal *et al.* 2002; J. Liu *et al.* 2018; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Gong *et al.* 2016).

Dans deux articles, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'une dose connue d'acide folique, ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en

période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque d'anencéphalie (Thompson *et al.* 2003; Shaw *et al.* 1995).

■ Spina bifida

Dans six articles, la prise d'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (De Marco *et al.* 2011; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Kondo *et al.* 2015; Gong *et al.* 2016; Shaw *et al.* 1995; Kancherla *et al.* 2017). Néanmoins un article n'a pas rapporté la dose d'acide folique utilisée dans les compléments alimentaires (Kancherla *et al.* 2017).

Dans un article, la prise de compléments alimentaires contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle dont la dose était connue, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque plus faible de spina bifida (Thompson *et al.* 2003).

Dans trois articles, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'acide folique ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle dont la dose était connue, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque de spina bifida (J. Liu *et al.* 2018; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013).

■ Encéphalocèle

Dans un article, la prise d'une dose connue d'acide folique en période périconceptionnelle, comparée à aucune prise d'acide folique, était associée à un risque ou prévalence plus faible d'encéphalocèle (Gong *et al.* 2016).

Dans un article, aucune association n'a été mise en évidence entre la prise d'acide folique, ou d'un complément alimentaire contenant de l'acide folique en période périconceptionnelle dont la dose était connue, comparée à aucune prise d'acide folique, et le risque d'encéphalocèle (J. Liu *et al.* 2018).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

- **Contrôle des biais** : Dans la majorité des articles, les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, 14 articles sur 37 présentent des résultats sans aucun ajustement (Al Rakaf *et al.* 2015; Czeizel, Tóth et Rockenbauer 1996; Klusmann *et al.* 2005; Martinez de Villarreal *et al.* 2002; Nili et Jahangiri 2006; Stevenson *et al.* 2000; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013; Zhou *et al.* 2022; Czeizel 1993; Czeizel et Dudás 1992; Kurdi *et al.* 2019; J. Liu *et al.* 2018; Milunsky *et al.* 1989; MRC Vitamin Study Research Group 1991). Neuf articles présentent des résultats ajustés, mais sur aucun des facteurs de confusion clés (Berry *et al.* 1999; Bower *et al.* 2004; Czeizel, Dobó et Vargha 2004; B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kancherla *et al.* 2017; Kondo *et al.* 2015; Nishigori *et al.* 2019; Shaw *et al.* 1995) tandis que 2 articles rapportent des résultats ajustés sur l'ensemble des facteurs de confusion clés (Carmichael, Yang et Shaw 2010; Gong *et al.* 2016). Les articles restants (12/37) ont ajusté les résultats seulement sur une partie des facteurs de confusion clés : deux n'ont pas rapporté d'ajustement sur les indicateurs de position socio-économique (De Marco *et al.* 2011; Thompson *et al.* 2003), cinq n'ont pas rapporté d'ajustement sur les indicateurs d'ethnicité (Bower et Stanley 1992; Gong *et al.* 2010; Moore *et al.* 2003; Suarez *et al.* 2000; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Zhang, *et al.* 2013) et sept n'ont pas rapporté d'ajustement sur la consommation d'alcool (Bower et Stanley 1992; Gong *et al.* 2010; Mills *et al.* 1989; Sotres-Alvarez *et al.* 2013;

Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003; M. Wang, Wang, Gao, Gong, Sun, *et al.* 2013). Neuf articles n'ont pas précisé les doses consommées ou les recommandations nationales ce qui est un biais dans la classification des expositions (B. Kallen 2007; B.A. Kallen et Olausson 2002; Kancherla *et al.* 2017; Kurdi *et al.* 2019; Milunsky *et al.* 1989; Sotres-Alvarez *et al.* 2013; Stevenson *et al.* 2000; Suarez *et al.* 2000; Thompson *et al.* 2003). Un article n'a également pas rapporté les données sur les interruptions volontaires ou médicales de grossesse et le nombre de mort-nés de façon homogènes selon les Etats et n'a pas décrit les types d'AFTN (Sotres-Alvarez *et al.* 2013).

Les grilles d'évaluations du risque de biais sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN sont présentés dans les Tableau 4 et Tableau 5.

Tableau 4 : Grille d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN (essais randomisés contrôlés, ROB 2.0)

	Processus de randomisation	Ecart à l'intervention	Données manquantes	Mesures des indicateurs de santé	Résultats rapportés
Medical research council vitamin, 1991	Faible	Faible	Préoccupations	Faible	Faible
Czeizel, 1993	Faible	Préoccupations	Faible	Modéré	Elevé
Czeizel, 1992	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré

Tableau 5 : Grille d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN (études de cohortes prospectives, d'intervention, cas-témoins et écologique, RoB-NObs)

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Al Rakaf, 2015	Très élevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
Berry, 1999	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Bower, 2004	Elevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Bower, 1992	Elevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Carmichael, 2010	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Chandler, 2012	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Chen, 2008	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible
Czeizel, 2004	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Czeizel, 1996	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
De Marco, 2011	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Martinez de Villarreal, 2002	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Gildestad, 2020	Elevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Faible
Gong, 2010	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Gong, 2016	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible
Källén, 2007	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Modéré	Faible
Källén, 2002	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Modéré	Modéré	Modéré
Kancherla, 2017	Elevé	Faible	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Klusmann, 2005	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré
Kondo, 2015	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Kurdi, 2019	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Modéré	Faible
Liu, 2018	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Mills, 1989	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Milunsky, 1989	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Moore, 2003	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible
Nili, 2006	Très élevé	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible
Nishigori, 2019	Elevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Shaw, 1995	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Sotres-Alvarez, 2013	Modéré	Faible	Elevé	Faible	Faible	Elevé	Faible
Stevenson, 2000	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Suarez, 2000	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Modéré	Faible
Thompson, 2003	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Modéré	Faible
Wang, 2013	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Wang, 2013	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Zhou, 2022	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats :** 23 articles rapportant des résultats concernant la diminution du risque d'AFTN totales lorsqu'une supplémentation en acide folique est

mise en place en période périconceptionnelle sont concordantes. Néanmoins, 10 articles sur les 36 portant sur les AFTN totales n'ont pas mis en évidence d'association.

- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Pour les études prospectives observationnelles, la taille des échantillons était souvent trop faible étant donné la rareté des événements. Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. La précision des estimations était généralement modérée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les articles inclus portent sur des populations dont les paramètres socio-économiques sont variés et ne sont donc pas toujours généralisables à la population française.

Tableau 6 : Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour la supplémentation en acide folique

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Supplémentation en acide folique	Faible	Modérée	Elevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'une supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle est associée à une diminution du risque d'AFTN totales dans la descendance. Le poids des preuves est modéré.

3.4 Revue systématique sur l'efficacité de l'enrichissement systématique en acide folique pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural

La revue systématique a retenu 37 articles publiés entre 2002 et 2023 portant sur la relation entre l'enrichissement systématique en acide folique et le risque d'AFTN. Un article repose sur une étude d'intervention (H. Wang *et al.* 2016), un sur une étude cas-témoins (Mosley *et al.* 2009), un sur une étude avant-après (Abdollahi *et al.* 2011) et 34 sur des études écologiques (Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010; Amarin et Obeidat 2010; Arth *et al.* 2016; Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; L.T. Chen et Rivera 2004; Cortés *et al.* 2012; De Wals *et al.* 2003; De Wals *et al.* 2008; De Wals *et al.* 2007; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Godwin *et al.* 2008; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; Hertrampf et Cortés 2004; Honein *et al.* 2001; House *et al.* 2006; S. Liu *et al.* 2004; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010; López-Camelo *et al.* 2005; Mathews, Honein et Erickson 2002; Orioli *et al.* 2011; Pardo *et al.*

2022; Persad *et al.* 2002; Safdar *et al.* 2007; Santos *et al.* 2016; Sayed *et al.* 2008; Simmons *et al.* 2004; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002).

■ Caractéristiques des populations étudiées

Les études ont été conduites en Afrique du Sud (un article), en Arabie-Saoudite (un article), en Argentine (un article), au Brésil (deux articles), au Canada (sept articles), au Chili (quatre articles), en Chine (un article), au Costa-Rica (trois articles), aux États-Unis (onze articles), en Iran (deux articles), en Jordanie (un article), à Oman (un article). Deux autres articles ont conduit des analyses multicentriques. Dans le premier de ces articles, les pays inclus étaient l'Argentine, le Brésil et le Chili, dans le second, les analyses portent sur 58 pays.

Le nombre de participantes variait de 565 (Mosley *et al.* 2009) à plus de 17 millions de naissances (Santos *et al.* 2016). L'âge des mères allait de 26 ans (médiane) (Mosley *et al.* 2009) à 32 ans (moyenne) (Abdollahi *et al.* 2011).

Les origines ethniques des participantes n'étaient rapportées que dans les études américaines, sans que la proportion soit toujours précisée (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Simmons *et al.* 2004). Le seul article dont l'information était disponible rapportait des participantes qui étaient majoritairement des femmes « blanches non hispaniques » (Mosley *et al.* 2009).

■ Exposition et comparateur

Dans les études, l'exposition était l'enrichissement systématique des aliments en acide folique. L'ingrédient vecteur était la farine de blé dans la majorité des études, avec des doses allant de 140 µg/100 g de farine de blé (États-Unis) à 500 µg/100 g de farine de blé (Oman). Le Costa-Rica enrichit la farine de blé (150 µg/100 g à partir de 1997, puis 180 µg/100 g à partir de 2002), le lait (40 µg/250 mL), la farine de maïs (130 µg/100 g) et le riz (180 µg/100 g). Le Canada enrichit la farine de blé (150 µg/100 g), la semoule de maïs (150 µg/100 g) et les pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g).

Le comparateur était, pour la plupart des études, les périodes pré-enrichissement.

■ Évaluation des AFTN

Dans 16 articles sur 37, les AFTN étaient définies selon les 9^e ou 10^e éditions de la classification internationale des maladies dans 16 articles (Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010; Amarin et Obeidat 2010; Bidondo *et al.* 2015; Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; De Wals *et al.* 2003; De Wals *et al.* 2007; Godwin *et al.* 2008; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; S. Liu *et al.* 2004; Orioli *et al.* 2011; Santos *et al.* 2016; Simmons *et al.* 2004; H. Wang *et al.* 2016; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002).

Dans les autres 21 articles restants, les auteurs ont rapporté avoir identifié les cas d'AFTN par l'intermédiaire de diagnostics médicaux (Abdollahi *et al.* 2011; Arth *et al.* 2016; Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; CDC 2004; L.T. Chen et Rivera 2004; Cortés *et al.* 2012; De Wals *et al.* 2008; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Hertrampf et Cortés 2004; Honein *et al.* 2001; House *et al.* 2006; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010; López-Camelo *et al.* 2005; Mathews, Honein et Erickson 2002; Mosley *et al.* 2009; Pardo *et al.* 2022; Persad *et al.* 2002; Safdar *et al.* 2007; Sayed *et al.* 2008).

Dans quinze articles, la définition des AFTN recouvre les anencéphalies, spina bifidas et encéphalocèles (Abdollahi *et al.* 2011; Amarin et Obeidat 2010; Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; De Wals *et al.* 2003; Golalipour, Arabi

et Vakili 2014; Hertrampf et Cortés 2004; House *et al.* 2006; S. Liu *et al.* 2004; Pardo *et al.* 2022; Persad *et al.* 2002; Sayed *et al.* 2008; H. Wang *et al.* 2016; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020). Dans trois articles, la définition des AFTN recouvre les anencéphalies, spina bifidas et céphalocèles (Cortés *et al.* 2012; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010; De Wals *et al.* 2007). Dans onze articles la définition des AFTN recouvre seulement les anencéphalies et spina bifidas (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; Forrester et Merz 2005; Godwin *et al.* 2008; Honein *et al.* 2001; López-Camelo *et al.* 2005; Mathews, Honein et Erickson 2002; Mosley *et al.* 2009; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Dans trois articles, seul le spina bifida était considéré (De Wals *et al.* 2008; Orioli *et al.* 2011; Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010). Dans cinq articles, les AFTN n'étaient pas définis (Arth *et al.* 2016; L.T. Chen et Rivera 2004; Safdar *et al.* 2007; Santos *et al.* 2016; Simmons *et al.* 2004).

■ Analyse des résultats

■ AFTN totales

Pays avec un indice de développement humain³⁰ très élevé

Dans dix articles rapportant des résultats des Etats-Unis, l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Honein *et al.* 2001; Mathews, Honein et Erickson 2002; Mosley *et al.* 2009; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Un article n'a pas mis en évidence cette association (Simmons *et al.* 2004). Dans l'article de Boulet *et al.*, stratifié sur l'origine ethnique, l'association entre l'enrichissement des farines en acide folique, comparé aux périodes pré-enrichissement, et le risque d'AFTN totales n'était significative que chez les « blanches non hispaniques » (Boulet *et al.* 2008).

Dans cinq articles rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (De Wals *et al.* 2003; De Wals *et al.* 2007; House *et al.* 2006; S. Liu *et al.* 2004; Persad *et al.* 2002).

Dans deux articles rapportant des résultats au Chili, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Cortés *et al.* 2012; Hertrampf et Cortés 2004). Un autre article au Chili a évalué l'impact de la diminution de l'enrichissement des farines, de 220 à 180 µg/100 g en 2009, et n'a pas observé de différence dans la prévalence des AFTN totales (Pardo *et al.* 2022).

Dans trois articles rapportant des résultats du Costa-Rica, l'enrichissement en acide folique de farines de blé (de 150 µg/100 g à partir de 1997 à 180 µg/100 g à partir de 2002), de farine de maïs (130 µg/100 g), du lait (40 µg/250 ml) et du riz (180 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Barboza-Argüello Mde *et al.* 2015; Benavides-Lara *et al.* 2023; L.T. Chen et Rivera 2004).

Dans un article rapportant des résultats d'Arabie Saoudite, l'enrichissement des farines en acide folique (165 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Safdar *et al.* 2007).

³⁰ Indice de développement humain (IDH) : 0,7<IDH élevé<0,8 et IDH très élevé si >0,8 UNDP (United Nations Development Programme). 2024. Human Development Report 2023-24: Breaking the gridlock: Reimagining cooperation in a polarized world. New York.

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans une étude d'intervention rapportant des résultats de Chine, l'enrichissement des farines en acide folique (200 µg/100 g), et en d'autres micronutriments (vitamine B1, B2, fer et zinc) dans onze villages, comparé à une farine non enrichie, était associé à un risque plus faible d'AFTN totales (H. Wang *et al.* 2016).

Dans cinq articles rapportant des résultats d'Iran, de Jordanie, d'Afrique du Sud, ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'AFTN totales (Abdollahi *et al.* 2011; Amarin et Obeidat 2010; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; Sayed *et al.* 2008; Santos *et al.* 2016).

■ Anencéphalie

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans sept articles rapportant des résultats des Etats-Unis, l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; Honein *et al.* 2001; Mathews, Honein et Erickson 2002; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Dans quatre articles, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'anencéphalie (J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Mosley *et al.* 2009; Simmons *et al.* 2004).

Dans un article rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque plus faible d'anencéphalie (De Wals *et al.* 2007). Dans deux articles, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines de blé, semoule de maïs et pâtes alimentaires en acide folique, comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'anencéphalie (Godwin *et al.* 2008; Persad *et al.* 2002).

Dans quatre articles rapportant des résultats du Chili ou d'Argentine, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Cortés *et al.* 2012; López-Camelo *et al.* 2005; Pardo *et al.* 2022; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

Dans un article rapportant des résultats du Costa-Rica, l'enrichissement en acide folique de farines de blé (de 150 µg/100 g à partir de 1997 à 180 µg/100 g à partir de 2002), de farine de maïs (130 µg/100 g), du lait (40 µg/250 ml) et du riz (180 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Benavides-Lara *et al.* 2023).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans deux articles rapportant des résultats d'Iran ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'anencéphalie (Golalipour, Arabi et Vakili 2014; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010). Dans un article rapportant des résultats d'Afrique du Sud, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'anencéphalie (Sayed *et al.* 2008).

- Spina bifida

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans neuf articles rapportant des résultats des États-Unis, l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (Canfield *et al.* 2005; CDC 2004; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Forrester et Merz 2005; Honein *et al.* 2001; Mathews, Honein et Erickson 2002; Simmons *et al.* 2004; J. Williams *et al.* 2015; L.J. Williams *et al.* 2002). Dans deux articles, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque de spina bifida (Boulet *et al.* 2008; Mosley *et al.* 2009).

Dans quatre articles rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150 µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (De Wals *et al.* 2008; De Wals *et al.* 2007; Godwin *et al.* 2008; Persad *et al.* 2002).

Dans six articles rapportant des résultats du Chili, d'Argentine et du Costa-Rica, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; Cortés *et al.* 2012; López-Camelo *et al.* 2005; Pardo *et al.* 2022; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans quatre articles rapportant des résultats d'Iran, de Jordanie ou du Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible de spina bifida (Amarin et Obeidat 2010; Golalipour, Arabi et Vakili 2014; Orioli *et al.* 2011; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

- Encéphalocèle

Pays avec un indice de développement humain très élevé

Dans un article rapportant des résultats des États-Unis, aucune association n'a été mise en évidence entre l'enrichissement des farines en acide folique (140 µg/100 g), comparé à une période pré-enrichissement, et le risque d'encéphalocèle (J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020).

Dans un article rapportant des résultats du Canada, l'enrichissement en acide folique de la farine de blé (150 µg/100 g), de la semoule de maïs (150 µg/100 g) et des pâtes alimentaires (200 à 270 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque plus faible d'encéphalocèle (De Wals *et al.* 2007).

Dans six articles rapportant des résultats du Chili, d'Argentine et du Costa-Rica, l'enrichissement des farines en acide folique (220 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à un risque ou à une prévalence plus faible d'encéphalocèle ou de céphalocèle (Benavides-Lara *et al.* 2023; Bidondo *et al.* 2015; Cortés *et al.* 2012; Pardo *et al.* 2022; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

Pays avec un indice de développement humain élevé

Dans deux articles rapportant des résultats d'Iran ou au Brésil, l'enrichissement des farines en acide folique (150 µg/100 g), comparé aux périodes pré-enrichissement, était associé à une prévalence plus faible d'encéphalocèle (Golalipour, Arabi et Vakili 2014; López-Camelo, Castilla et Orioli 2010).

■ Évaluation du poids des preuves

L'évaluation du poids des preuves a mis en évidence les points suivants :

• **Contrôle des biais :**

Dans la majorité des articles, les auteurs n'ont pas ajusté les analyses sur l'ensemble des facteurs de confusion clés. Ainsi, seuls 6 articles présentent des résultats ajustés (Abdollahi *et al.* 2011; Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Mosley *et al.* 2009; Simmons *et al.* 2004). Ces articles ont ajusté seulement sur une partie des facteurs de confusion clés : cinq articles n'ont pas rapporté d'ajustement sur au moins un des indicateurs de position socio-économique (Boulet *et al.* 2008; Canfield *et al.* 2005; J.H. Dean, Pauly et Stevenson 2020; Mosley *et al.* 2009; Simmons *et al.* 2004) et un article n'a pas rapporté d'ajustement sur les indicateurs d'ethnicité (Abdollahi *et al.* 2011). Deux articles ont des expositions mal définies car se situant au début de l'enrichissement (CDC 2004; Honein *et al.* 2001) et un article ne présente qu'une hypothèse de niveaux d'enrichissement (Arth *et al.* 2016). Pour 17 articles, les données manquantes étaient différentielles³¹ (CDC 2004; Arth *et al.* 2016) ou les IMG, les avortements ou les mort-nés n'étaient pas pris en compte. Dans trois articles, la codification des AFTN dans les bases de données étaient modifiées en cours d'étude (Bidondo *et al.* 2015; Alasfoor, Elsayed et Mohammed 2010; De Wals *et al.* 2003).

Tableau 7 : Grille d'évaluation du risque de biais sur l'efficacité de l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique pour réduire le risque d'AFTN

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
Honein, 2001	Très élevé	Faible	Très élevé	Modéré	Faible	Modéré	Faible
CDC, 2004	Très élevé	Faible	Très élevé	Modéré	Elevé	Faible	Faible
Abdollahi, 2011	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Alasfoor, 2010	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Elevé	Faible
Amarin, 2010	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Arth, 2016	Très élevé	Faible	Très élevé	Très élevé	Elevé	Faible	Faible
Barboza-Argüello, 2015	Très élevé	Faible	Elevé	Modéré	Faible	Faible	Faible
Benavides-Lara, 2023	Très élevé	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible
Bidondo, 2015	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Très élevé	Elevé	Faible
Boulet, 2008	Elevé	Faible	Elevé	Elevé	Elevé	Faible	Faible
Canfield, 2005	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Chen, 2004	Très élevé	Faible	Elevé	Modéré	Elevé	Modéré	Elevé
Cortes, 2012	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Modéré	Faible

³¹ Différentielle : répartition non aléatoire des données manquantes selon le niveau d'exposition ou du statut en fonction de la pathologie étudiée.

	Facteurs de confusion	Sélection des participants	Classification de l'exposition	Ecart aux expositions attendues	Données manquantes	Mesures de l'indicateur de santé	Résultats rapportés
De Wals, 2003	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Elevé	Faible
De Wals, 2008	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
De Wals, 2007	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Dean, 2020	Elevé	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible
Forrester, 2015/	Très élevé	Faible	Faible	Faible	Elevé	Faible	Faible
Godwin, 2008	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Golalipour, 2013	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Hertrampf, 2004	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
House, 2006	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Liu, 2004	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Lopez-Camelo, 2010	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Lopez-Camelo, 2005	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
CDC, 2002	Très élevé	Faible	Elevé	Modéré	Elevé	Faible	Modéré
Mosley, 2008	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Orioli, 2011	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Pardo, 2022	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Persad, 2002	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Safdar, 2007	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Modéré
Pecheco Santos, 2015	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Sayed, 2008	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible
Simmons, 2004	Elevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
Wang,2006	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible
CDC,2015	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Elevé
Williams,2002	Très élevé	Faible	Elevé	Faible	Faible	Faible	Faible

- **Concordance des résultats** : Les études, rapportant des résultats concernant la diminution du risque d'AFTN totales lorsqu'un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est mis en place, sont concordantes. Seul un article n'a pas mis en évidence d'association.

- **Caractère direct** : Les populations, l'exposition et le comparateur ainsi que les indicateurs de santé étaient directement liés à la question de la revue systématique dans tous les articles inclus.
- **Précision** : Les calculs de puissance statistique ne sont pas rapportés dans les articles. La précision des estimations était généralement élevée, telle qu'évaluée à partir de la taille de l'intervalle de confiance.
- **Caractère généralisable** : Les articles inclus portent sur des populations dont les paramètres socio-économiques sont variés et ne sont donc pas toujours généralisables à la population française.

Tableau 8: Synthèse des critères d'évaluation du poids des preuves pour l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique

	Contrôle des biais	Concordance des résultats	Caractère direct	Précision	Caractère généralisable
Enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique	Faible	Elevée	Elevé	Modérée	Modéré

■ Conclusion

Le CES Nutrition humaine conclut qu'un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est associé à une diminution du risque d'AFTN totales. Le poids des preuves est modéré.

3.5 Conclusion globale

Le CES Nutrition humaine conclut qu'une supplémentation périconceptionnelle ou un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique sont associés à une diminution du risque d'AFTN totales chez les fœtus et les nouveau-nés. Le poids des preuves dans les deux cas est modéré.

4 Parangonnage international des stratégies et mesures mises en œuvre dans d'autres pays

Les recommandations émises par des organisations de santé à l'échelle internationale pour la prévention des AFTN par la vitamine B9 varient selon les pays. Cependant, la plupart³² recommandent un régime alimentaire riche en folates ainsi qu'une supplémentation en acide folique de 400 µg/j durant la période périconceptionnelle (de 4 à 12 semaines avant la conception jusqu'à 8 à 12 semaines de grossesse) (Gomes, Lopes et Pinto 2016).

Par ailleurs, l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique pour prévenir les AFTN est une stratégie utilisée à l'échelle populationnelle depuis la fin des années 1990 et maintenant en vigueur dans plusieurs dizaines de pays à travers le monde. La revue systématique de (Quinn *et al.* 2024), a répertorié les politiques d'enrichissement en acide folique dans le monde. Parmi les 193 pays étudiés, 70 pays ont mis en place un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique. La base de données utilisée par les auteurs (Global Fortification data Exchange, GFDx) provient de la Food Fortification initiative³³. Les données et rapports utilisés ont été examinés par les auteurs pour extraire les éléments des politiques d'enrichissement en acide folique et ont été corroborés par les sites internet gouvernementaux pour confirmer les différents détails des politiques d'enrichissement en acide folique. Les données sélectionnées pour établir la Figure 11, la Figure 12, le Tableau 9 et le Tableau 10 issues de Quinn *et al.* 2024, correspondent aux pays présentant une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation avec les vecteurs utilisés et les dates de législations de mise en place disponibles de cette politique. Les vecteurs d'enrichissement de l'alimentation en acide folique sont majoritairement des farines de blé, de maïs et le riz. Une cartographie des pays ayant mis en place une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique est présentée en Figure 11. Une répartition de ces pays par groupe de dose d'enrichissement est disponible dans la Figure 12 et le Tableau 9. L'ensemble des données utilisées pour construire ces figures est accessible en Tableau 10.

³² 69,4% selon ce recensement appliqué à 36 pays économiquement développés ou émergents.

³³ Global Fortification Data Exchange | GFDx – providing actionable food fortification data all in one place. <https://fortificationdata.org/>.

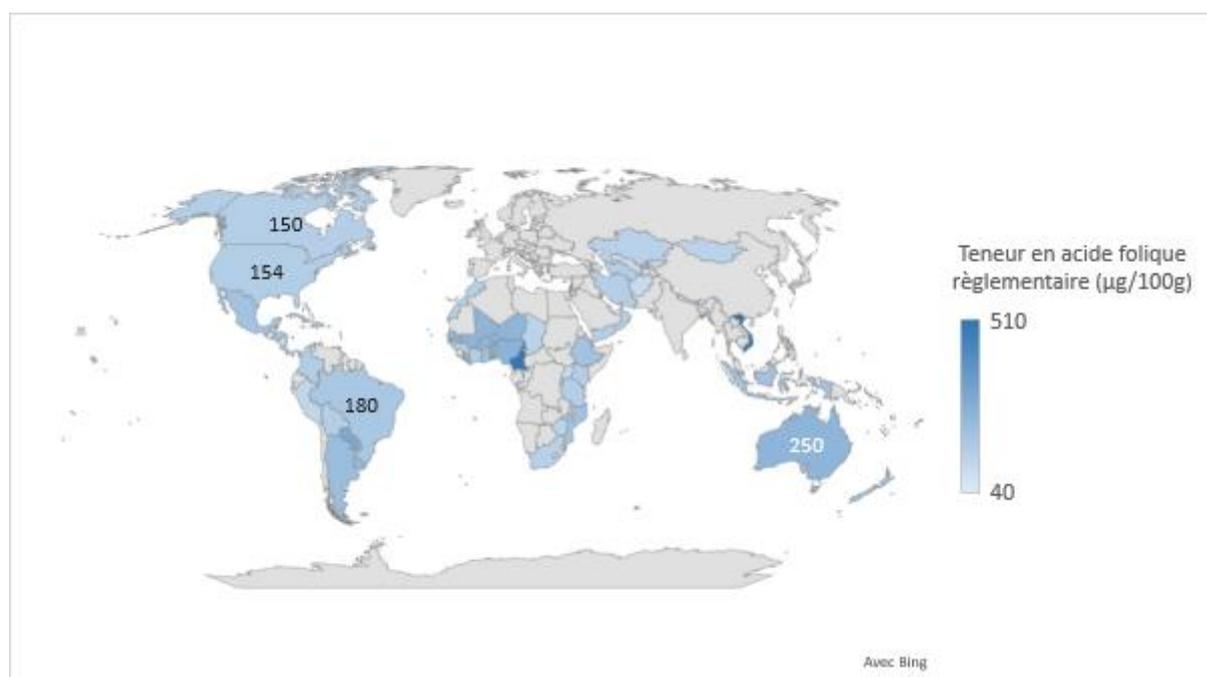


Figure 11 : Enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique par pays (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)

Tableau 9 : Pays ayant une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique par niveau de dose et les différents vecteurs utilisés (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)

Dose d'enrichissement en acide folique	Nombre de pays	Pays avec une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique
≤ 100 µg/100g	9	Afghanistan, Kirghizstan, Malawi, Nicaragua, Ouganda, Ouzbékistan, Panama, Salvador, Guatemala
[100–150[µg/100g	26	Afrique du Sud, Bahreïn, Bolivie, Burundi, Canada, Costa-Rica, Côte d'Ivoire, Djibouti, Guatemala, Guinée, Iles Salomon, Iran, Kazakhstan, Kenya, Koweït, Moldavie, Mongolie, Népal, Oman, Pérou, Rwanda, Tanzanie, Tchad, Turkménistan, Yémen, Zimbabwe.
[150-200[µg/100g	27	Afrique du Sud, Belize, Brésil, Colombie, Costa-Rica, Cuba, Équateur, États-Unis, Éthiopie, Fidji, Gambie, Honduras, Îles Salomon, Indonésie, Jordanie, Kiribati, Malawi, Maroc, Mexique, Mozambique, Nicaragua, Nouvelle-Zélande, Panama, République Dominicaine, Salvador, Samoa, Zimbabwe
[200-250[µg/100g	14	Argentine, Australie, Bénin, Burkina Faso, Burundi, Chili, Etats-Unis, Ghana, Mali, Niger, Ouganda, Rwanda, Sénégal, Uruguay
n>250 µg/100g	8	Cameroun, Cap Vert, Libéria, Nigéria, Paraguay, Tanzanie, Togo, Viêtnam

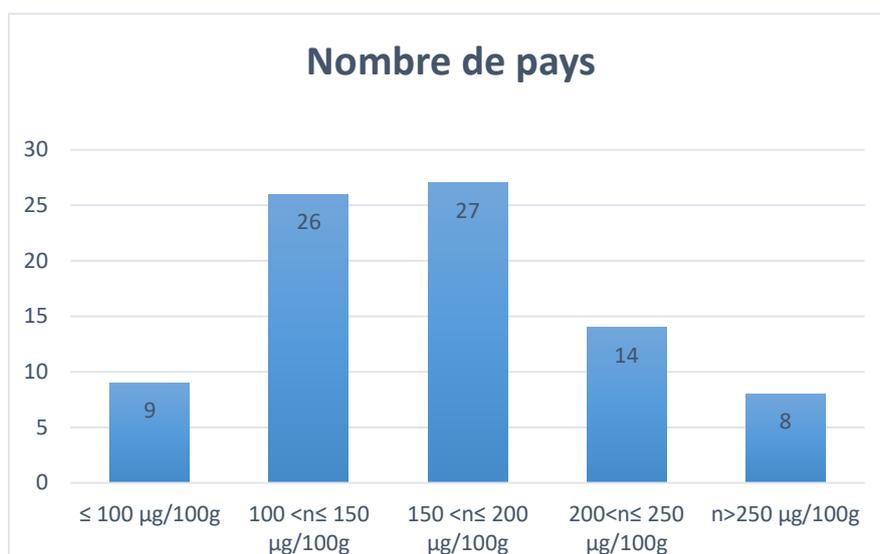


Figure 12 : Répartition du nombre de pays ayant une politique d'enrichissement systématique de l'alimentation par niveau de dose dans le monde (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)

Tableau 10 : Enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique, par type de vecteur, teneur réglementaire et années de mise en place de la réglementation (données de Quinn,2024 et Global Fortification data Exchange de la Food Fortification Initiative)

Pays	Vecteur alimentaire	Teneur en acide folique réglementaire (mg/kg)	Année de législation
Afghanistan	Farine de blé	1	2014
Argentine	Farine de blé	2,2	2002
Australie	Farine de blé	2,5	2009
Bahreïn	Farine de blé	1,5	2002
Bélize	Farine de blé	1,8	2007
Bénin	Farine de blé	2,5	2010
Bolivie	Farine de blé	1,5	2011
Brésil	Maïs	1,8	2002
Brésil	Farine de blé	1,8	2002
Burkina Faso	Farine de blé	2,5	2010
Burundi	Farine de blé	2,3	2015
Burundi	Farine de maïs	1,2	2015
Cap Vert	Farine de blé	2,6	2014
Cameroun	Farine de blé	5	2011

Pays	Vecteur alimentaire	Teneur en acide folique réglementaire (mg/kg)	Année de législation
Canada	Farine de blé, pâte crues enrichies	1,5	1998
Tchad	Farine de blé	1,3	2021
Chili	Farine de blé	2,2	2000
Chili	Farine de blé	1,8	2014
Colombie	Farine de blé	1,54	1996
Costa-Rica	Farine de maïs	1,3	1999
Costa-Rica	Farine de blé	1,5	1997
Costa-Rica	Farine de blé	1,8	2001
Costa-Rica	Riz	1,8	2002
Côte d'Ivoire	Farine de blé	1,5	2007
Cuba	Farine de blé	1,85	2012
Djibouti	Farine de blé	1,3	2013
République Dominicaine	Farine de blé	1,8	2009
Équateur	Farine de blé	1,7	2011
Salvador	Farine de blé	1,8	2007
Salvador	Farine de maïs	1	2008
Ethiopie	Farine de blé	2	2022
Fidji	Farine de blé	2	2009
Gambie	Farine de blé	2	2020
Ghana	Farine de blé	2,08	2006
Guatemala	Farine de maïs	1,35	2016
Guatemala	Farine de blé	0,4	2001
Guinée	Farine de blé	1,35	2006
Honduras	Farine de blé	1,8	2007
Indonésie	Farine de blé	2	2009
Iran	Farine de blé	1,5	2006
Jordanie	Farine de blé	1,3	2002
Jordanie	Farine de blé	1,52	2008

Pays	Vecteur alimentaire	Teneur en acide folique réglementaire (mg/kg)	Année de législation
Kazakhstan	Farine de blé	1,4	2008
Kenya	Farine de blé	1,5	2012
Kenya	Farine de maïs	1,5	2012
Kiribati	Farine de blé	2	2014
Koweït	Farine de blé	1,5	2001
Kirghizstan	Farine de blé	1	2009
Libéria	Farine de blé	2,6	2017
Malawi	Farine de blé	2	2011
Malawi	Farine de maïs	1	2011
Mali	Farine de blé	2,5	2010
Mexique	Farine de blé et de maïs	2	2009
Mongolie	Farine de blé	1,3	2018
Maroc	Farine de blé	1,53	2006
Mozambique	Farine de blé	2	2012
Mozambique	Farine de maïs	2	2012
Népal	Farine de blé	1,5	2011
Nicaragua	Riz	1	2014
Nicaragua	Farine de blé	1,8	2007
Niger	Farine de blé	2,5	2010
Nigéria	Farine de blé	2,6	2014
Nigéria	Farine de maïs	2,6	2014
Nouvelle-Zélande	Farine de blé	2	2021
Oman	Farine de blé	0,5	1996
Oman	Farine de blé	1,5	2010
Panama	Riz	1	2009
Panama	Farine de blé	1,8	2003
Paraguay	Farine de blé	3	2002
Pérou	Farine de blé	1,2	2006
Moldavie	Farine de blé	1,4	2012

Pays	Vecteur alimentaire	Teneur en acide folique réglementaire (mg/kg)	Année de législation
Rwanda	Farine de blé	2,15	2019
Rwanda	Farine de maïs	1,2	2019
Samoa	Farine de blé	2	2017
Sénégal	Farine de blé	2,5	2013
Iles Salomon	Riz	1,1	2018
Iles Salomon	Farine de blé	2	2010
Afrique du Sud	Farine de blé	1,4286	2008
Afrique du Sud	Farine de maïs	2	2008
Togo	Farine de blé	2,6	2013
Turkménistan	Farine de blé	1,5	2006
Ouganda	Farine de blé	2,3	2016
Ouganda	Farine de maïs	1	2011
Tanzanie	Farine de blé	3	2010
Tanzanie	Farine de maïs	1,5	2011
Etats-Unis	Riz	1,87	1996
Etats-Unis	Farine de blé	1,54	1996
Etats-Unis	Farine de blé	1,54	2017
Etats-Unis	Riz	2,31	2017
Etats-Unis	Farine de maïs	1,87	2017

En conclusion, l'enrichissement systématique est mis en place dans des pays occidentaux, à l'exception de l'Europe et dans des pays d'Afrique, d'Amérique latine et dans certains pays d'Asie. La plupart des pays ont choisi des enrichissements entre 100 et 200 µg/100 g d'aliment vecteur.

5 Analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation

5.1 Analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique de l'alimentation sur les apports en vitamine B9 : études des simulations

L'objectif de cette partie est d'estimer la capacité de l'enrichissement qui serait mis en place pour réduire fortement la prévalence d'apports insuffisants en vitamine B9 dans la population des femmes en âge de procréer, et ceci sans augmenter le pourcentage d'individus ayant des apports en acide folique supérieurs à la LSS (1000 µg/j).

5.1.1 Méthode d'évaluation des apports en France : données utilisées

5.1.1.1 Etude Inca 3 (2014-2015)

La 3^e étude Individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3) est une enquête transversale visant à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus vivant en France. L'étude a été menée entre février 2014 et septembre 2015 auprès d'un échantillon représentatif d'individus vivant en France métropolitaine (hors Corse). Au total, 5 855 individus, répartis en 2 698 enfants de la naissance à 17 ans et 3 157 adultes âgés de 18 à 79 ans ont participé à l'étude.

Les individus ont été sélectionnés selon un plan de sondage aléatoire à trois degrés (unités géographiques, logements puis individus), à partir du recensement annuel de la population de 2011, en respectant une stratification géographique (région, taille d'agglomération) afin d'assurer la représentativité sur l'ensemble du territoire. Deux échantillons indépendants ont été constitués : un échantillon « Enfants » (0-17 ans) et un échantillon « Adultes » (18-79 ans).

Les données recueillies dans l'étude portent sur diverses thématiques en lien avec l'évaluation des risques nutritionnels ou sanitaires liés à l'alimentation : consommations d'aliments, de boissons et de compléments alimentaires, habitudes alimentaires, pratiques potentiellement à risque au niveau sanitaire, connaissances et comportements en matière d'alimentation.

Afin d'assurer la représentativité nationale des résultats présentés, les individus participants ont fait l'objet d'un redressement (sur la base des données de l'Insee de l'Enquête Emploi en continu de 2014). Ce redressement a été réalisé séparément chez les enfants et chez les adultes en tenant compte de variables géographiques et socio-économiques.

■ Méthode de recueil des consommations alimentaires

Les consommations alimentaires des individus ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures (R24) pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24h (via un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leurs consommations alimentaires en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédente. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères. Quel que

soit l'âge, les interviews étaient conduites par téléphone, à l'aide du logiciel standardisé GloboDiet, par des enquêteurs professionnels spécifiquement formés aux méthodes mises en œuvre et à l'utilisation du logiciel. Parmi les 5855 individus inclus dans l'étude, 4114 (2121 adultes et 1993 enfants) ont validé le volet consommation en répondant à au moins deux interviews alimentaires. C'est sur cette base que sont établis les résultats de ces simulations.

■ **Méthode de recueil de la consommation de compléments alimentaires**

La consommation de compléments alimentaires³⁴ a été évaluée sur une longue période à l'aide d'un questionnaire administré en face-à-face par l'enquêteur au moment de la visite à domicile. Les participants disposaient d'une planche de photographies d'exemples de produits adaptés à leur âge. Le questionnaire portait sur les cinq produits les plus consommés au cours de la période de référence du questionnaire (12 mois pour les individus de 3 à 79 ans et 1 à 6 mois selon l'âge pour les moins de 3 ans). Les noms, marque, forme de présentation, lieu d'achat, fréquence de consommation et quantité consommée ont été recueillis pour chaque produit. Compte tenu de la définition retenue pour les compléments alimentaires dans l'étude Inca 3, les médicaments prescrits dans le cadre de la supplémentation des femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse, et qui ont été déclarés lors du recueil, entrent bien en compte dans le calcul des apports en acide folique par les compléments alimentaires.

5.1.1.2 Base d'étiquetage de l'Oqali

Le projet Observatoire de la qualité des aliments (Oqali), mené conjointement par l'Anses et l'INRAE, a pour objectif de suivre au cours du temps la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire de produits transformés disponibles sur le marché français. Ce suivi est réalisé au niveau des références produit (produit de marque). Cette base de données, intégrant notamment les listes des ingrédients des produits, permet de réaliser un état des lieux des ingrédients utilisés dans les produits transformés disponibles sur le marché français.

L'Unité Observatoire des Aliments a été sollicité pour fournir la liste des familles de produits industriels et le nombre de produits concernés par famille incluant, dans leur liste d'ingrédients, les termes « Vitamine B9 » ou « Acide folique » et présentant également sur l'emballage une allégation « enrichi en » / « source de » / « riche en » vitamine B9/acide folique et/ou une valeur nutritionnelle pour vitamine B9/acide folique $\geq 30 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ (ou 100 ml) de produit tel que consommé, ce seuil correspondant à la teneur en vitamine B9/acide folique minimale que doit contenir un produit pour être considéré comme enrichi.

La recherche a été effectuée sur les 39 565 produits de la base Oqali étiquetant une liste d'ingrédients répartis en 29 secteurs alimentaires et environ 600 familles récoltés entre 2013 et 2020. Seuls les produits considérés dans les derniers suivis sectoriels ont été retenus. Ainsi, si certains produits, pris en compte lors des premiers suivis sectoriels ne sont plus disponibles sur le marché, ceux-ci ne sont pas intégrés dans les résultats fournis.

³⁴ La définition de « complément alimentaire » fournie aux participants ne correspond pas strictement à la définition réglementaire, mais comprend également les médicaments pouvant apporter des nutriments ou extraits de plantes et était la suivante : « *Les compléments alimentaires sont des produits ayant pour but de compléter l'alimentation et constituant une source concentrée de micronutriments ou d'autres substances comme des vitamines, des minéraux, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels, des phyto-œstrogènes...* »

5.1.2 Méthode des simulations d'enrichissement de la farine en acide folique

Pour mesurer la capacité de l'enrichissement systématique à réduire fortement la prévalence d'apport insuffisant en vitamine B9 dans la population des femmes en âge de procréer, sans augmenter le pourcentage d'individus ayant des apports en acide folique supérieur à la LSS, des simulations ont été réalisées pour tenir compte à la fois des différents seuils et des pratiques alimentaires de la population.

Il est à noter que l'enrichissement volontaire de certains aliments, pouvant être pratiqué par les industriels conformément à la réglementation, celle-ci doit être prise en compte dans les simulations. Cet enrichissement concerne souvent plusieurs vitamines ou minéraux simultanément et est effectué à des fins commerciales pour apposer des allégations nutritionnelles sur les produits.

5.1.2.1 Identification des aliments avec « enrichissement volontaire » dans la base Inca 3

La base de données de composition nutritionnelle à laquelle sont appariées les données de consommation est une base issue de la table Ciqual 2016. Il n'est pas possible de faire la distinction dans la table Ciqual entre la teneur en folates et la teneur en acide folique des aliments, la teneur fournie étant celle de la vitamine B9. Pour tenir compte de la différence de biodisponibilité, la notion d'équivalent folates alimentaires (EFA) est donc utilisée. Le facteur d'équivalence entre folates et EFA est de 1 et celui entre l'acide folique et EFA est de 1,7. Afin de pouvoir calculer les apports précis en folates, acide folique et EFA, il faut donc pouvoir identifier dans Inca 3 les aliments qui sont enrichis en acide folique. Les données de la base Oqali ont été mobilisées afin d'avoir l'estimation la plus juste de la part d'aliments enrichis en acide folique dans l'intégralité des données de consommation de l'étude Inca 3, et pas seulement pour les céréales de petit déjeuner.

Des produits enrichis en vitamine B9 ont été trouvés dans 8 secteurs et 38 familles différentes dans la base de l'Oqali (Tableau 11). Cela correspond au total à 378 produits enrichis en vitamine B9/acide folique (sur environ 5 000 produits couverts par ces 38 familles, soit environ 8%).

Les familles de produits pour lesquelles la part de produits enrichis est la plus élevée sont, comme attendu, celles du secteur « Céréales pour le petit déjeuner ». Pour 10 familles de ce secteur, le pourcentage de produits enrichis en vitamine B9 est supérieur à 40%. Ensuite, pour 7 familles des secteurs « Barres céréalières », « Boissons rafraîchissantes sans alcool », et « Jus et nectars », la part de produits enrichis en vitamine B9 est comprise entre 10 et 40%. Dans les familles restantes, la part de produits enrichis est inférieure à 10%.

Tableau 11 : Liste des secteurs et des familles Oqali contenant des produits enrichis en vitamine B9 et pourcentage de produits enrichis dans chaque famille

Secteur Oqali	Famille Oqali	Pourcentage de produits enrichis dans la famille (%)
Barres céréalières	Autres barres céréalières	40

	Barres céréalières avec pépites, nappage ou fourrage au chocolat	27,1
Biscuits et gâteaux industriels	Biscuits aux fruits, fruits à coque, graines	7,4
	Biscuits au chocolat	2,7
	Biscuits autres	1,4
	Biscuits fourrés ou nappés aux fruits	1,3
	Biscuits nature	1,1
	Biscuits fourrés ou nappés autres	0,4
Boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA)	Boissons pour le sport édulcorées	21,4
	Boissons pour le sport sucrées	16,7
	Boissons énergisantes sans sucres ajoutés	11,8
	Boissons lactées aromatisées	4,7
	Boissons énergisantes sucrées et édulcorées	3,2
	Boissons énergisantes sucrées	2,6
	Boissons aux fruits sucrées	0,8
Céréales pour le petit déjeuner	Céréales aux fruits riches en fibres	73,3
	Céréales chocolat caramel	63,6
	Pétales de céréales au sucre	63,2
	Pétales de céréales au chocolat - fruits à coque	60,7
	Pétales de céréales nature	56,3
	Céréales riches en fibres	54,5
	Céréales fourrées	53,1
	Céréales chocolatées	50
	Pétales de céréales aux fruits	50
	Céréales miel caramel	46,4
	Mueslis croustillants aux fruits	6,1
	Mueslis croustillants aux fruits à coque - graines	5
	Mueslis croustillants au chocolat	3,2
	Mueslis floconneux ou de type traditionnel	1,1
Chocolat et produits chocolatés	Pâtes à tartiner	4,1

	Poudres chocolatées sucrées reconstituées	1,4
Conserves de fruits	Fruits au sirop léger	1,9
Jus et nectars	Nectars	14,3
	Jus de fruits à base de jus concentrés	13
	Jus de fruits	2,1
Panification croustillante et moelleuse	Croutons	6,8
	Biscottes nature	1,9
	Biscottes complètes, céréales et graines	1,5

Légende : ■ : correspond à la part des produits enrichis en acide folique supérieur à 10%

L'appariement entre les données de l'Oqali et Inca 3 se fait entre les familles Oqali et les codes aliments d'Inca 3. Les 38 familles de l'Oqali contenant des produits enrichis en vitamine B9 sont appariés à 145 aliments de la nomenclature Inca 3. Certains aliments pouvant être appariés à plusieurs familles de l'Oqali, la famille avec le pourcentage de produits enrichis le plus élevé a été retenue pour ces aliments-là. Dans la mesure où il n'est pas possible de faire la distinction entre acide folique et folates alimentaires dans la table Ciqual, pour les aliments appariés à des familles Oqali, un tirage aléatoire a été effectué au niveau des actes de consommation pour considérer qu'une partie d'entre eux (correspondant au % de produits enrichis en B9 obtenu dans l'Oqali, cf Tableau 11) était enrichie. Pour un aliment donné et pour les actes de consommation tirés au sort, on a considéré que l'apport en vitamine B9 était de 100% d'acide folique. Pour les actes de consommation non tirés au sort pour le même aliment, il a été considéré que l'apport en vitamine B9 était 100% de folates alimentaires.

En définitive, près de 70% des actes de consommation tirés au sort correspondent à des aliments du groupe Céréales de petit déjeuner et 17% à des aliments du groupe jus de fruits (Figure 13).

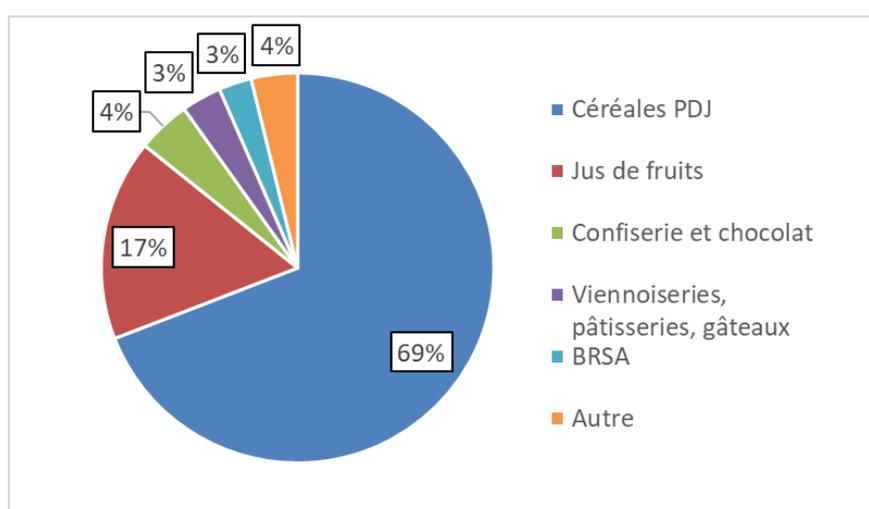


Figure 13 : Répartition des actes de consommation tirés au sort pour les aliments considérés comme enrichis selon les différents groupes d'aliments d'Inca3

5.1.2.2 Identification et sélection des aliments cibles à enrichir et simulations d'enrichissement

Le choix de vecteur a été réalisé en reprenant les résultats de l'étude de l'Afssa (Afssa 2003) recommandant la prise en compte de différents facteurs dont : les habitudes alimentaires des français, le vecteur d'enrichissement qui doit être technologiquement faisable et peu cher pour ne pas pénaliser les catégories de population à faible revenu.

Dans l'optique d'une analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique en acide folique dans l'alimentation, c'est le vecteur alimentaire « farine de blé » (blanche et complète, tous types) qui a été ciblé. L'identification dans la base Inca 3 des aliments pouvant contenir l'ingrédient farine a été faite en 2 étapes : d'abord, en utilisant la base des recettes d'Inca 3, puis en complétant cette première liste directement à partir de la liste exhaustive de la nomenclature Inca 3 (Figure 14).

La base des recettes d'Inca 3 contient les recettes standards proposées au moment du recueil des consommations sur le terrain, ainsi que des aliments complexes déclarés « faits maison » les plus cités dans l'étude Inca 3. Toutefois, comme tous les aliments complexes (notamment les aliments industriels tels que les biscuits) et toutes les recettes n'ont pas été décomposés, cette base ne suffit pas pour identifier tous les produits à base de farine. Une sélection manuelle complémentaire d'autres aliments contenant l'ingrédient farine a été faite au sein des groupes de la nomenclature identifiés dans l'étape de recherche dans la base des recettes.

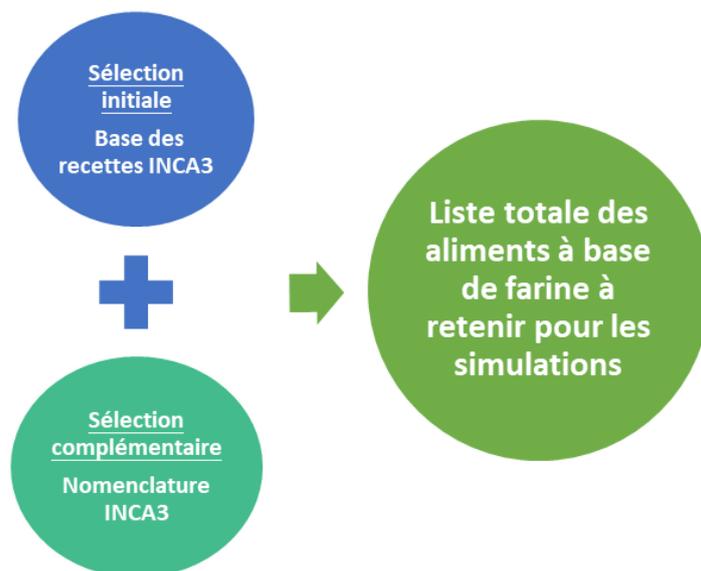


Figure 14 : Méthode de sélection des aliments cibles (à base de farine) pour les simulations d'enrichissement

La sélection des aliments dans la base des recettes a été faite au niveau le plus fin de décomposition en ingrédients (niveau 4) en sélectionnant les recettes contenant un des ingrédients suivants :

- Farine de blé type 45
- Farine de blé type 65
- Farine de blé blanche non spécifiée
- Farine de blé non spécifiée
- Farine non spécifiée
- Farine de blé complète

- Farine aux céréales
- Farine complète aux céréales

Seules les recettes dont le pourcentage de farine était supérieur à 5% ont été retenues, ceci afin de s'affranchir des aliments pour lesquels la farine constitue un ingrédient plutôt anecdotique. Plusieurs recettes pouvant être associées à un même aliment, le pourcentage moyen de farine calculé sur la base de ces différentes recettes a été affecté à l'aliment. Au final, 306 aliments (répartis dans 19 des 44 groupes de la nomenclature totale Inca 3) contenant de la farine ont été sélectionnés grâce à la base des recettes.

Parmi les 19 groupes d'aliments considérés, 10 contiennent un très petit nombre d'aliments ; il s'agit des groupes : viandes, volailles, charcuterie, poissons, œufs, glaces, confiseries, entremets, soupes et plats à base de légumes (Tableau 12). Pour ces groupes, il n'y a pas eu de vérifications complémentaires effectuées dans le reste de la nomenclature. En revanche, les 9 autres groupes ont été vérifiés et la sélection des aliments à retenir au sein de ces groupes a été élargie. Au total, 258 aliments supplémentaires ont été retenus dans ces groupes.

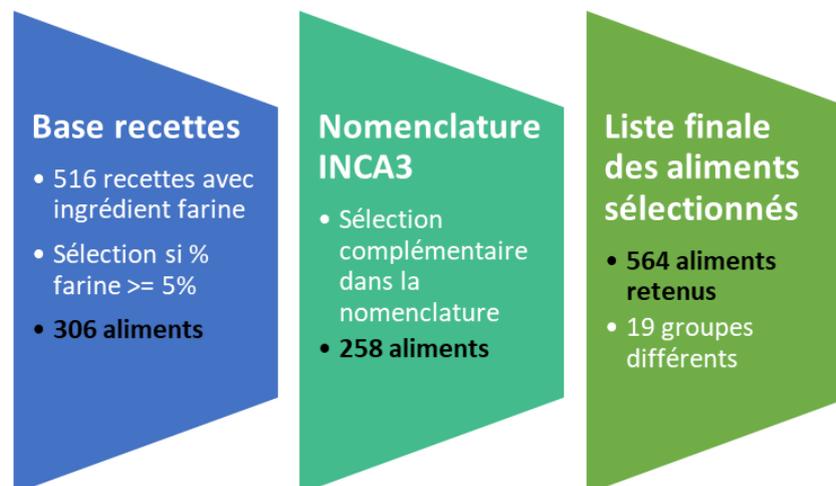


Figure 15 : Bilan de la sélection des aliments dont la farine pourrait être enrichie

Au final, 564 aliments de la nomenclature Inca 3 ont été retenus comme potentiels aliments à enrichir (Figure 15). Trois groupes principaux, les « viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés », les « sandwiches, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés » et les « pain et panification sèche raffinés » rassemblent 86% du total des aliments retenus. Les groupes « plats à base de ... », « pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées », « pain et panification sèche complets ou semi-complets » et les « condiments, herbes, épices et sauces » contiennent 12% du total des aliments retenus et les 10 groupes restants seulement 2%.

Tableau 12 : Bilan de la sélection des aliments dont la farine est à enrichir : nombre et exemples d'aliments par groupe Inca3

	Groupes d'aliments INCA3	Exemples d'aliments retenus	Nombre d'aliments dans le groupe		
			Sélection Base recettes	Sélection Nomenclature	TOTAL
Groupes complétés (n=9)	Viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	gâteaux, pâtisseries, biscuits secs contenant de la farine ...	126	127	253
	Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	sandwichs, feuilletés, pizzas, quiches, burgers, croques, wraps, biscuits salés apéro type cracker, tuc	105	48	153
	Pain et panification sèche raffinés	pain, pain blanc, pain de campagne, pain aux céréales, pain de mie, biscotte, cracker, pain grillé, ...	26	51	77
	Condiments, herbes, épices et sauces	béchamel, sauces contenant de la farine, moutarde ...	6	9	15
	Pain et panification sèche complets ou semi-complets	pain au son, pain complet, pain de mie complet, biscotte complète, biscotte au son ...	3	12	15
	Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	pâtes à tarte, pâte à pizza, farine de blé ...	9	4	13
	Plats à base de viandes	quenelle, boulette, saucisson brioché, filet mignon en croûte, nugget de poulet, cordon bleu ...	7	2	9
	Plats à base de poissons	beignet, quenelle, nugget ...	4	4	8
	Plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses	pomme de terre dauphine, raviole, ravioli ...	6	1	7
Groupes non complétés (n=10)	Entremets et crèmes desserts	crème pâtissière	1		1
	Glaces, desserts glacés et sorbets	glace en bac ou pot	1		1
	Oeufs et plats à base d'oeufs	soufflé salé	1		1
	Viandes (hors volailles)	escalope panée de porc	1		1
	Volailles	escalopes panées de poulet ou dinde	2		2
	Charcuterie	pâté en croûte, boudin artillais, gâteau de foie	3		3
	Poissons	poisson pané	1		1
	Confiserie et chocolat	pâte à tartiner au spéculos	2		2
	Soupes et bouillons	soupe de légumes	1		1
	Plats à base de légumes	beignet de légumes	1		1
TOTAL			306	258	564

Deux simulations d'enrichissement de la farine ont été testées suite aux résultats des travaux précédents de l'agence (Afssa,2003) et des doses similaires utilisées dans d'autres pays pratiquant l'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique :

- Simulation 1 : 250 µg/100 g de farine
- Simulation 2 : 200 µg/100 g de farine

Les pertes liées à la cuisson et à la conservation des aliments n'ont pas été prises en compte.

5.1.2.3 Estimation du pourcentage de farine dans les aliments à enrichir

Afin de faire des simulations d'enrichissement en acide folique dans la farine, il est indispensable de connaître la proportion de farine pour chaque aliment. Ce pourcentage est directement obtenu pour les aliments décomposés dans la base des recettes. Pour les aliments ajoutés lors de la sélection complémentaire dans la nomenclature, le pourcentage de farine a été estimé, soit par rapprochement avec un aliment issu de la base des recettes, soit par une estimation indirecte basée sur la teneur en amidon des aliments. La méthode d'estimation indirecte repose sur l'hypothèse que tout l'amidon des produits à base de farine provient de la farine. La teneur en amidon de la farine blanche étant de 70 g/100 g, le pourcentage de farine pour un aliment donné sera calculé de la façon suivante : teneur en amidon de l'aliment*100/70.

Pour les aliments sélectionnés grâce à la base de recettes (soit 54% des aliments identifiés), le % de farine dans l'aliment est directement connu. Concernant les aliments ajoutés dans l'étape complémentaire, pour plus de la moitié d'entre eux (soit 27% du total), le pourcentage de farine a été affecté par rapprochement avec un des aliments issus de la base des recettes,

et pour les aliments restants (soit 19% du total) le pourcentage de farine a été estimé par la méthode indirecte de la teneur en amidon mentionnée ci-dessus.

5.1.2.4 Formules de calcul des apports en folates alimentaires, acide folique et équivalent folate alimentaire (EFA)

Les différentes formules de calcul des apports en folates alimentaires, acide folique et EFA sont présentées ci-dessous et rassemblées dans le tableau synthétique (Tableau 13) présentant les différents apports selon les différentes sources.

F_i : Apport en folates alimentaires venant des aliments pour un individu i (en μg)

$$F_i = \sum_j \left(q_{ij} \times \frac{t_{b9j}}{100} \right)$$

avec :

q_{ij} : quantité d'aliment j consommé par l'individu i (g)

t_{b9j} : teneur en vitamine B9/100 g dans l'aliment j ($\mu\text{g}/100\text{g}$)

AF_enrich_i : Apport en acide folique venant des aliments dont la farine est enrichie pour un individu i (en mg)

avec

$$AF_enrich_i = \sum_j \left(q_{ij} \times f_j \times \frac{250}{100} \right)$$

q_{ij} : quantité d'aliment j consommée par l'individu i (en g)

f_j : pourcentage de farine dans l'aliment j

AF_CA_i : Apport en acide folique venant des compléments alimentaires (CA) pour un individu i (en mg)

$$AF_CA_i = \sum_k f_{ik} \times n_{ik} \times t_k$$

avec :

f_{ik} : fréquence de consommation journalière du CA k pour l'individu i

n_{ik} : nombre d'unités du CA k consommées par jour par l'individu i (nb jours par an /365)

t_k : teneur en acide folique du CA k (en μg par unité)

AF_TOT_i : Apport total en acide folique (aliments enrichis + CA) pour un individu i (en μg)

$$AF_TOT_i = AF_enrich_i + AF_CA_i$$

Les apports totaux en acide folique peuvent être comparés à la limite supérieure de sécurité (LSS) et les apports en EFA sont à rapprocher de la référence nutritionnelle.

Tableau 13 : Récapitulatif des apports en vitamine B9 en distinguant les folates alimentaires, l'acide folique et l'équivalent folates alimentaires selon les sources (aliments/compléments alimentaires)

	Aliments non enrichis	Aliments enrichis volontairement	Aliments enrichis par la farine	Compléments alimentaires	Total
Folates alimentaires	F_i		F_i		F_i
Acide folique		AF_enrich_i	AF_enrich_i	AF_CA_i	AF_TOT_i
Equivalent folates alimentaires	F_i	$1,7 \times AF_enrich_i$	$F_i + 1,7 \times AF_enrich_i$	$1,7 \times AF_CA_i$	$EFA_{TOT_i} = F_i + 1,7 \times AF_TOT_i$

5.1.3 Résultats

5.1.3.1 Adultes

Les apports en folates alimentaires se situent autour de 330 µg/jour pour les hommes et de 275 µg/jour pour les femmes (Tableau 14).

Tableau 14 : Distribution des apports en folates alimentaires (µg/jour) chez les adultes

Sexe	Age	Aliments (enrichis et non enrichis) (µg/jour)							
		n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	157,6	190,7	310,7	484,8	547,7	328,7	97,2
	45-64 ans	346	182,6	215,0	319,2	480,6	548,9	335,4	106,7
	65 ans et plus	217	161,6	185,7	310,1	483,5	552,8	324,9	127,7
Femmes	18-44 ans	459	134,9	153,3	244,5	382,8	442,3	263,2	92,3
	45-64 ans	481	126,2	153,1	271,0	409,3	441,3	277,3	116,4
	65 ans et plus	294	133,0	176,7	278,3	438,0	472,2	296,9	135,5

La distribution des apports en acide folique provenant des compléments alimentaires est très différente entre les hommes et les femmes, en raison de la supplémentation dont bénéficient certaines femmes (Tableau 15). La moyenne des apports pour les hommes est inférieure à 3 µg/j quel que soit l'âge, tandis que chez les femmes l'apport moyen varie de près de 60 µg/j pour celles dans la tranche d'âge cible de la supplémentation, soit les femmes de 18-44 ans, à 11 µg/j pour les femmes de 45-64 ans et 6 µg/j pour celles de 65 ans et plus.

Tableau 15 : Distribution des apports en acide folique par les compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{j}$) chez les adultes

Sexe	Age	n	Compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{j}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	0,0	0,0	0,0	0,0	16,4	2,7	8,8
	45-64 ans	346	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	31,5
	65 ans et plus	217	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,1	21,0
Femmes	18-44 ans	459	0,0	0,0	0,0	32,9	199,5	57,8	562,8
	45-64 ans	481	0,0	0,0	0,0	7,7	66,8	11,3	89,9
	65 ans et plus	294	0,0	0,0	0,0	0,0	16,4	6,1	47,8

Les apports provenant de l'ensemble de l'alimentation incluant les compléments alimentaires sont présentés au Tableau 16.

Tableau 16: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe avant enrichissement systématique de la farine

Sexe	Age	n	Aliments non enrichis et CA (μg EFA/jour)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	157,6	190,7	311,7	484,8	547,7	333,3	100,2
	45-64 ans	346	182,6	215,0	322,2	490,9	559,7	339,6	119,6
	65 ans et plus	217	161,6	185,7	312,5	483,5	559,5	328,4	135,3
Femmes	18-44 ans	459	136,8	158,2	255,1	470,2	555,1	361,4	962,0
	45-64 ans	481	126,2	153,3	279,2	438,2	502,5	296,4	194,4
	65 ans et plus	294	133	176,7	281,3	441,9	509,1	307,3	160,1

Tableau 17: Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250 μg / 100 g farine

Sexe	Age	n	Aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	102,3	144,1	330,0	612,7	706,3	364,3	161,5
	45-64 ans	346	88,9	157,5	357,8	623,2	703,6	375,3	183,3
	65 ans et plus	217	94,4	149,9	309,1	629,9	747,6	362,7	247,1
Femmes	18-44 ans	459	62,4	94,9	230,0	507,7	586,3	266,3	157,5
	45-64 ans	481	77,1	102,6	240,6	436,3	576,8	268,3	183,6
	65 ans et plus	294	83,3	120,0	240,4	429,6	586,1	263,3	173,1

Dans la simulation1, aucun dépassement de la limite supérieure de sécurité (LSS de 1000 $\mu\text{g}/\text{j}$ pour l'acide folique) n'est observé au 95^e centile pour les adultes sur les apports totaux en acide folique (provenant des aliments enrichis et des compléments, Tableau 18). Il y a toutefois des dépassements pour quelques individus qui représentent moins de 1 % des adultes. Cela concerne notamment quelques femmes de 18-44 ans qui ont des apports très élevés provenant des CA (jusqu'à 10 mg/jour).

Tableau 18: Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250 μg / 100 g farine

Sexe	Age	n	Aliments enrichis et compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	102,3	145,9	330,0	612,7	754,5	367,0	161,2
	45-64 ans	346	89,0	158,2	362,1	623,2	703,6	377,8	183,0
	65 ans et plus	217	94,4	149,9	309,1	629,9	747,6	364,7	247,9
Femmes	18-44 ans	459	74,4	115,1	244,3	539,3	618,4	324,1	586,9
	45-64 ans	481	81,2	103,9	246,0	492,5	636,0	279,5	202,2
	65 ans et plus	294	84,4	120,0	241,1	444,9	586,1	269,4	177,2

La référence nutritionnelle pour la population établie pour les apports en équivalents folates alimentaires (EFA) est de 330 $\mu\text{g}/\text{j}$ pour les adultes. Avec un enrichissement à hauteur 250 μg pour/100 g de farine, cette valeur n'est pas atteinte au 5e centile pour les femmes de 45 à 64 ans et celles de 65 ans et plus (Tableau 19).

Tableau 19: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{j}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250 $\mu\text{g}/100\text{g}$ farine

Sexe	Age	n	Aliments non enrichis, aliments enrichis et compléments alimentaires (μg EFA/jour)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	357,8	479,4	910,2	1469,8	1681,4	952,6	326,5
	45-64 ans	346	378,4	527,6	923,4	1412,0	1668,4	977,7	359,6

	65 ans et plus	217	405,8	508,3	860,2	1482,5	1692,1	944,9	484,9
Femmes	18-44 ans	459	334,1	384,7	695,8	1265,7	1393,6	814,1	1009,9
	45-64 ans	481	301,2	372,0	684,1	1208,7	1507,1	752,5	404,1
	65 ans et plus	294	305,5	420,6	714,0	1185,3	1361,2	754,9	369,6

Légende : représente les populations n'atteignant la référence nutritionnelle

Tableau 20: Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine

Sexe	Age	n	Aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	80,9	115,3	256,1	485,8	565,0	286,6	128,6
	45-64 ans	346	67,3	126,0	285,9	498,6	562,9	299,2	146,8
	65 ans et plus	217	75,6	119,9	247,3	503,9	594,6	289,4	197,3
Femmes	18-44 ans	459	36,6	75,9	181,0	403,9	469,0	210,0	126,6
	45-64 ans	481	60,4	79,9	190,4	349,1	461,5	212,4	146,7
	65 ans et plus	294	65,1	92,2	192,3	343,7	468,9	209,6	138,9

Dans la simulation 2, aucun dépassement de la limite supérieure de sécurité (LSS de $1000\mu\text{g}$ pour l'acide folique) n'est observé au P95 pour les adultes sur les apports totaux en acide folique (provenant des aliments enrichis et des compléments) avec un enrichissement de la farine à hauteur de $200\mu\text{g}/\text{j}$ (Tableau 21). Il y a toutefois des dépassements pour quelques individus qui représentent moins de 0,5% des adultes.

Tableau 21: Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les adultes selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine

Sexe	Age	n	Aliments enrichis et compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	80,9	115,4	258,1	485,8	613,6	289,3	128,4
	45-64 ans	346	71,1	126,5	289,7	501,2	596,1	301,7	147,0
	65 ans et plus	217	75,6	119,9	247,3	503,9	594,6	291,5	198,4
Femmes	18-44 ans	459	55,8	83,9	197,4	431,4	506,5	267,8	579,0
	45-64 ans	481	60,4	83,1	195,9	385,1	527,6	223,6	170,0
	65 ans et plus	294	65,1	98,0	192,8	358,4	475,4	215,7	144,2

Avec un enrichissement à hauteur 200 µg pour/100 g de farine, la Référence nutritionnelle pour la population (RNP) de 330 µg/j n'est pas atteinte au P5 chez les femmes quelques soit leur tranche d'âge et pour les hommes de 18-44 ans (Tableau 22).

Tableau 22: Distribution des apports en EFA (µg/jour) selon l'âge et le sexe -Simulation 2 : enrichissement à 200 µg/100g farine

		Aliments non enrichis, aliments enrichis et compléments alimentaires (µg EFA/jour)							
Sexe	Age	n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Hommes	18-44 ans	324	321,7	425,6	790,2	1241,3	1441,9	820,5	272,2
	45-64 ans	346	356,9	467,4	806,8	1227,2	1433,8	848,3	300,8
	65 ans et plus	217	379,9	455,3	735,7	1261,9	1455,4	820,5	403,9
Femmes	18-44 ans	459	290,4	338,5	612,2	1064,1	1236,5	718,4	995,1
	45-64 ans	481	271,3	316,9	594,3	1032,1	1351,6	657,5	350,2
	65 ans et plus	294	277,9	368,0	627,7	1044,3	1142,8	663,6	316,7

Légende : ■ représente les populations n'atteignant la référence nutritionnelle

5.1.3.2 Enfants

Les apports moyens quotidiens en folates alimentaires se situent entre 220 et 280 µg/jour selon l'âge pour les garçons et entre 185 et 275 µg/jour pour les filles. Les apports moyens en acide folique via les compléments alimentaires sont très faibles chez les enfants : moins de 2 µg/j pour les garçons et moins de 4 µg/j pour les filles.

Tableau 23: Distribution des apports en folates alimentaires (µg/jour) chez les enfants selon l'âge et le sexe

		Aliments (enrichis et non enrichis) (µg/jour)							
Sexe	Age	n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Garçons	0-11 mois	25	11,9	58,5	195,8	368,3	368,3	218,6	113,7
	1-3 ans	80	124,7	149,0	204,9	342,9	355,5	220,9	51,2
	4-6 ans	179	118,8	137,2	215,4	315,6	382,6	221,5	74,2
	7-10 ans	234	166,0	180,8	249,5	359,5	379,8	258,1	72,2
	11-14 ans	291	152,5	180,4	268,7	412,6	445,0	283,1	104,2
	15-17 ans	199	100,8	138,7	280,1	415,8	456,2	283,7	113,2
Filles	0-11 mois	18	75,3	75,3	195,8	230,4	241,3	185,0	50,9
	1-3 ans	76	111,9	134,1	200,6	324,3	333,0	217,6	52,6
	4-6 ans	166	124,2	130,4	207,2	309,3	323,6	212,8	66,3

	7-10 ans	247	150,6	166,7	226,3	333,2	358,2	237,7	70,7
	11-14 ans	252	149,1	158,8	246,4	387,1	516,3	274,9	139,8
	15-17 ans	207	123,3	141,5	234,4	112,5	212,3	334,2	393,3

Tableau 24: Distribution des apports en acide folique par les compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe

Sexe	Age	n	Compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Garçons	0-11 mois	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1-3 ans	80	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3
	4-6 ans	179	0,0	0,0	0,0	0,0	5,8	0,9	5,9
	7-10 ans	234	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	1,1	5,3
	11-14 ans	291	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	1,5	15,7
	15-17 ans	199	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	5,2
Filles	0-11 mois	18	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	1-3 ans	76	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	4,3
	4-6 ans	166	0,0	0,0	0,0	3,8	8,2	1,5	5,9
	7-10 ans	247	0,0	0,0	0,0	0,0	8,2	2,7	18,8
	11-14 ans	252	0,0	0,0	0,0	3,8	8,2	2,7	14,5
	15-17 ans	207	0,0	0,0	0,0	1,1	19,2	3,5	20,2

Tableau 25: Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à $250\mu\text{g}/100\text{g}$ farine

Sexe	Age	n	Aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Garçons	0-11 mois	25	0,0	0,0	0,0	76,5	76,5	17,2	25,8
	1-3 ans	80	15,4	25,5	84,4	169,7	175,9	93,1	37,4
	4-6 ans	179	56,6	78,8	156,9	279,1	325,4	174,8	88,7
	7-10 ans	234	89,3	115,8	229,1	411,5	512,0	251,0	123,1
	11-14 ans	291	95,4	120,7	258,0	490,1	574,2	285,9	164,4
	15-17 ans	199	71,0	117,4	303,3	553,5	648,4	314,0	185,3
Filles	0-11 mois	18	0,0	0,0	0,0	51,5	51,5	12,3	13,0
	1-3 ans	76	1,1	3,5	66,1	181,9	235,2	87,8	58,1
	4-6 ans	166	49,9	80,4	133,8	225,7	252,2	143,2	64,0

7-10 ans	247	89,0	109,9	201,2	330,6	366,8	212,9	114,3
11-14 ans	252	109,0	117,4	217,7	362,1	482,7	241,5	124,8
15-17 ans	207	90,0	100,6	200,7	410,7	474,6	227,1	141,5

Quelques dépassements de la LSS sont observés au 95e centile chez les enfants pour les apports totaux en acide folique (provenant des aliments enrichis et des compléments) avec un enrichissement de la farine à hauteur de 250 µg/pour 100g de farine : les garçons de 4 à 10 ans et les filles de 1 à 3 ans (Tableau 26). Au total, ce sont 4% des enfants qui dépassent la LSS (variable selon la tranche d'âge).

Tableau 26 : Distribution des apports en acide folique total (µg/jour) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250µg/100g farine

Sexe	Age	Aliments enrichis et compléments alimentaires (µg/jour)								LSS
		n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET	
Garçons	0-11 mois	25	0,0	0,0	0,0	76,5	76,5	17,2	25,8	200
	1-3 ans	80	15,4	25,5	84,4	169,7	175,9	93,1	37,4	200
	4-6 ans	179	56,6	78,8	156,9	286,8	325,4	175,7	88,9	300
	7-10 ans	234	89,3	115,8	229,8	411,5	512,0	252,0	123,0	400
	11-14 ans	291	95,4	120,7	258,0	501,4	574,2	287,4	165,3	600
	15-17 ans	199	71,0	122,5	307,2	553,5	648,4	314,6	185,0	800
Filles	0-11 mois	18	0,0	0,0	0,0	51,5	51,5	12,3	13,0	200
	1-3 ans	76	1,1	3,5	66,1	181,9	235,2	88,5	58,3	200
	4-6 ans	166	49,9	81,1	140,2	235,1	252,2	144,7	64,4	300
	7-10 ans	247	89,0	109,9	204,2	330,6	370,7	215,6	115,3	400
	11-14 ans	252	109,0	117,4	217,7	363,1	508,0	244,1	125,6	600
	15-17 ans	207	92,3	100,6	201,4	410,7	483,6	230,6	141,6	800

Légende : ■ représente les populations dépassant la LSS

Dans la première simulation, la RNP n'est pas atteinte au 5e centile pour les garçons et les filles de moins d'un an et de 15 et 17 ans (Tableau 27).

Tableau 27 : Distribution des apports en EFA (µg/jour) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 1 : enrichissement à 250µg/100g farine

Sexe	Age	Aliments non enrichis, aliments enrichis et compléments alimentaires (µg EFA/jour)								
		n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET	RNP
Garçons	0-11 mois	25	11,9	58,5	195,8	455,3	481,5	247,8	138,4	120
	1-3 ans	80	216,7	260,0	391,3	486,6	521,5	379,2	61,1	120
	4-6 ans	179	300,6	313,8	504,0	760,2	801,2	520,2	191,7	140

	7-10 ans	234	379,3	429,6	652,9	978,0	1144,1	686,5	235,2	200
	11-14 ans	291	386,7	460,9	712,0	1190,0	1331,5	771,7	336,5	270
	15-17 ans	199	220,8	417,4	792,0	1263,1	1390,8	818,6	377,5	330
Filles	0-11 mois	18	75,3	75,3	195,8	318,0	318,0	205,8	63,3	120
	1-3 ans	76	191,1	219,6	332,0	492,8	679,7	368,0	111,7	120
	4-6 ans	166	258,7	305,1	442,1	651,8	697,1	458,8	140,1	140
	7-10 ans	247	314,1	388,9	578,5	849,4	945,3	604,3	227,6	200
	11-14 ans	252	349,5	392,6	647,1	1079,2	1279,8	689,9	290,6	270
	15-17 ans	207	298,4	336,3	566,9	1025,5	1108,2	626,4	312,9	330

Légende : ■ représente les populations n'atteignant la référence nutritionnelle_

Tableau 28 : Distribution des apports en acide folique par les aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$

Sexe	Age	n	Aliments enrichis ($\mu\text{g}/\text{jour}$)						
			P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET
Garçons	0-11 mois	25	0,0	0,0	0,0	61,2	61,2	13,7	20,7
	1-3 ans	80	9,9	20,0	67,2	135,8	140,7	72,3	29,5
	4-6 ans	179	45,3	58,3	123,1	221,1	260,3	134,5	69,3
	7-10 ans	234	65,7	88,1	169,0	316,5	390,0	191,9	98,2
	11-14 ans	291	59,4	81,8	185,9	376,5	453,3	214,9	134,3
	15-17 ans	199	56,8	91,3	213,0	416,8	487,5	238,9	147,2
Filles	0-11 mois	18	0,0	0,0	0,0	41,2	41,2	9,6	10,5
	1-3 ans	76	0,9	2,8	52,9	145,5	188,1	68,7	46,2
	4-6 ans	166	37,7	62,1	100,9	165,5	201,8	109,6	49,9
	7-10 ans	247	59,6	77,0	147,5	258,9	293,4	161,9	90,9
	11-14 ans	252	51,9	78,8	168,2	286,0	361,1	183,1	102,2
	15-17 ans	207	51,4	73,8	151,8	328,5	366,0	173,3	113,8

Dans la seconde simulation (enrichissement de la farine à hauteur de $200\mu\text{g}/\text{j}$), on n'observe plus de dépassements de la LSS au 95e centile chez les enfants pour les apports totaux en acide folique (provenant des aliments enrichis et des compléments, Tableau 29). Au total, 1,3% d'enfants dépassent la LSS.

Tableau 29 : Distribution des apports en acide folique total ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine

Sexe	Age	Aliments enrichis et compléments alimentaires ($\mu\text{g}/\text{jour}$)								LSS
		n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET	
Garçons	0-11 mois	25	0,0	0,0	0,0	61,2	61,2	13,7	20,7	200
	1-3 ans	80	9,9	20,0	67,2	135,8	140,7	72,4	29,5	200
	4-6 ans	179	45,3	60,6	123,2	230,7	260,3	135,4	69,5	300
	7-10 ans	234	65,7	91,0	172,9	318,4	390,0	192,9	98,0	400
	11-14 ans	291	59,4	82,3	190,1	377,7	453,3	216,4	134,6	600
	15-17 ans	199	56,8	91,3	213,0	416,8	487,5	239,5	146,9	800
Filles	0-11 mois	18	0,0	0,0	0,0	41,2	41,2	9,6	10,5	200
	1-3 ans	76	0,9	2,8	52,9	145,5	188,1	69,3	46,5	200
	4-6 ans	166	37,7	64,9	103,5	183,6	201,8	111,1	50,4	300
	7-10 ans	247	59,6	77,0	149,6	264,5	293,4	164,6	92,5	400
	11-14 ans	252	55,0	78,8	170,7	287,3	380,3	185,8	103,3	600
	15-17 ans	207	60,7	75,4	154,2	328,5	366,0	176,8	114,3	800

Tout comme dans la première simulation, dans la seconde simulation, la RNP n'est pas atteinte au P5 pour les garçons et les filles de moins d'un an et de 15 à 17 ans (Tableau 30).

Tableau 30: Distribution des apports en EFA ($\mu\text{g}/\text{jour}$) chez les enfants selon l'âge et le sexe - Simulation 2 : enrichissement à $200\mu\text{g}/100\text{g}$ farine

Sexe	Age	Aliments non enrichis, aliments enrichis et compléments alimentaires (μg EFA/jour)								RNP
		n	P5	P10	P50	P90	P95	Moy.	ET	
Garçons	0-11 mois	25	11,9	58,5	195,8	444,0	455,5	241,9	132,7	120
	1-3 ans	80	206,6	241,3	347,2	428,0	463,2	343,9	54,5	120
	4-6 ans	179	262,8	276,2	441,8	642,9	695,5	451,6	160,9	140
	7-10 ans	234	340,6	386,2	560,3	808,3	970,0	586,0	193,6	200
	11-14 ans	291	325,6	378,3	611,3	996,9	1108,5	651,0	284,5	270
	15-17 ans	199	196,6	336,4	677,1	1056,1	1165,1	690,9	313,2	330
Filles	0-11 mois	18	75,3	75,3	195,8	300,5	300,5	201,4	60,3	120
	1-3 ans	76	183,3	202,0	320,6	428,1	599,7	335,4	94,5	120
	4-6 ans	166	234,2	267,0	387,8	558,6	613,7	401,7	118,3	140
	7-10 ans	247	294,3	330,2	495,6	718,2	811,5	517,5	190,7	200

	11-14 ans	252	274,1	351,7	567,6	912,2	1174,4	590,8	260,1	270
	15-17 ans	207	267,0	280,8	481,6	865,2	932,1	535,0	269,7	330

Légende : représente les populations n'atteignant la référence nutritionnelle.

Le Tableau 31 synthétise les dépassements de la LSS en acide folique des adultes et des enfants ainsi que la proportion d'entre eux qui n'atteindrait pas l'AS en vitamine B12 en fonction des simulations d'enrichissement systématique de l'alimentation.

Tableau 31: Nombre d'individus (adultes et enfants) dépassant la LSS en acide folique et qui n'atteindrait pas l'AS en vitamine B12 en fonction des simulations d'enrichissement systématique en acide folique de l'alimentation

Echantillon totale : Adultes n = 2121 Enfants n = 1993	Simulation 1 (250µg/100g farine de blé)		Simulation 2 (200µg/100g farine de blé)	
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Nombre d'individus dépassant la LSS pour l'acide folique	20	82	9	26
Nombre d'individus dépassant la LSS pour l'acide folique et n'atteignant pas l'AS pour la B12	6	2	5	0
Pourcentage d'individus dépassant la LSS pour l'acide folique et n'atteignant pas l'AS pour la B12 par rapport à l'échantillon total	0.28%	0.1%	0.24%	0%

5.1.4 Conclusion

Les valeurs moyennes dans les deux simulations d'enrichissement montrent une augmentation des apports moyens en EFA chez les femmes en âge de procréer. L'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique permettrait d'atteindre la RNP adulte de 330µg EFA/j pour 95% (simulation 1, 250µg/100g de farine) et 90% (simulation 2, 200µg/100g de farine) des femmes en âge de procréer.

Dans les deux simulations, l'apport moyen en EFA des femmes en âge de procréer est supérieur à l'apport satisfaisant de 600 µg défini par l'Anses en 2021, dont l'objectif est de réduire le risque d'AFTN, pour les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. Néanmoins, les simulations d'enrichissements montrent que 38% dans la simulation 1 et 47% dans la simulation 2 des femmes en âge de procréer ont toujours des apports inférieurs à cet AS. Ces résultats démontrent la nécessité de poursuivre les recommandations d'une

supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle. Une attention particulière devra être portée aux populations excluant la farine de blé de leur alimentation pour raison médicale (maladie céliaque, allergies) ou pour d'autres motivations.

Pour au moins 95% des adultes de plus de 18 ans, il n'y a pas de dépassement de la LSS en acide folique dans les deux simulations d'enrichissement. Cependant, il est à noter que 1% des adultes dépassent la LSS pour la simulation 1 et 0,5% pour la simulation 2. Une minorité des adultes n'atteint pas l'AS en vitamine B12 et dépasse la LSS en acide folique (0,28% pour la simulation 1 et 0,24% pour la simulation 2), ce qui les prédispose au risque soulevé lors de l'établissement de la LSS de l'acide folique par l'Efsa, à savoir qu'un excès d'acide folique, au-delà de la LSS, masque les effets hématologiques (anémie mégalo-blastique) induits par une insuffisance d'apport en vitamine B12 et entraîne un retard de diagnostic et donc de prise en charge des effets neurologiques associés à cette insuffisance d'apport. Pour prévenir cette situation, ces sujets nécessiteraient une supplémentation en vitamine B12.

Chez les enfants, 4% dépassent la LSS dans la simulation 1 et 1% dans la simulation 2. Néanmoins, pour la simulation 1, 2% des enfants dépassant la LSS en acide folique n'atteignent pas l'apport satisfaisant en vitamine B12 ce qui les prédisposent au risque soulevé lors de l'établissement de la LSS de l'acide folique par l'Efsa. Pour la simulation 2, tous les enfants dépassant la LSS en acide folique atteignent l'apport satisfaisant en vitamine B12.

Le CES Nutrition humaine conclut qu'un enrichissement systématique en acide folique à 200 µg/100 g de la farine de blé (blanche et complète), permettrait de réduire les risques d'anomalies de fermeture du tube neural en France, comme cela a été observé dans d'autres pays. Cette valeur ne tient pas compte des pertes liées à la cuisson ou au stockage des aliments.

5.2 Analyse socio-économique d'un enrichissement systématique

5.2.1 Cadrage de l'analyse socio-économique

Constatant que la proportion de femmes ayant commencé à prendre de l'acide folique avant leur grossesse demeure faible, l'avis du HCSP de janvier 2022 relatif à la révision des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes et allaitantes évoque plusieurs « voies à envisager » dont celle « [d']encourager la recherche sur des méthodes d'amélioration des taux de couverture de la supplémentation dans l'ensemble de la population avec l'objectif de réduire les inégalités sociales de santé sur ce point » et celle de « produire un bilan actualisé des coûts-bénéfices-risques d'un enrichissement systématique » (Haut Conseil de la Santé Publique 2022). Le texte de la présente saisine précise par ailleurs qu'il est demandé à l'Anses de « mettre à jour (...) les actions de santé publique à mener pour améliorer la prévention des anomalies du tube neural ».

En complément des éléments de réponse apportés à la question 4 de la saisine sur l'analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation (cf 5.1 supra), le cadrage de l'expertise prévoyait ainsi une étude de la pertinence et de la faisabilité d'une analyse coût-bénéfice (ACB) d'un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique en prévention primaire³⁵ des AFTN en France. L'ACB étant une méthode d'évaluation parmi d'autres (cf. 5.2.5.3.1), la présente section vise plus globalement à étudier la faisabilité

³⁵ La prévention primaire renvoie aux actions visant à empêcher la survenue d'une maladie (Organisation mondiale de la santé 1999).

d'une évaluation socio-économique de cette stratégie en comparaison à d'autres options envisageables, incluant le *statu quo*. L'étude de faisabilité permet d'identifier un certain nombre de dimensions apportant un éclairage sur les implications des options envisageables. Pour réaliser ce travail, le groupe d'experts s'est appuyé sur une recension de la littérature scientifique visant à repérer les articles et autres écrits contribuant à documenter les implications socio-économiques des interventions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9. Cette recension a été complétée par des auditions d'acteurs concernés. L'approche méthodologique est présentée dans la section 5.2.2. Les résultats d'analyse des données collectées sont ensuite présentés en quatre sous-sections :

- En premier lieu, la section 5.2.3 dresse des constats relatifs aux disparités socio-économiques qui seraient à prendre en compte dans l'évaluation en matière de prévalence des AFTN, de statut sanguin en folates, d'apports alimentaires en folates, de supplémentation périconceptionnelle en acide folique.
- En second lieu, une évaluation socio-économique d'options d'action étant par nature comparative, la section 5.2.4 présente le résultat de l'identification d'autres options de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 (incluant le *statu quo*) auxquelles la stratégie d'enrichissement systématique pourrait être comparée dans l'évaluation. On parle de « comparateurs ».
- Ensuite, la section 5.2.5 aborde en tant que telle la faisabilité, en France, de réaliser une évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN puis une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique en regard des comparateurs identifiés en 5.2.4. Il y est rappelé que les évaluations socio-économiques ont vocation à tenir compte de tous les impacts positifs (p.ex. nombre de cas d'AFTN évités) et négatifs (p.ex. risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité en acide folique) pour l'ensemble de la population concernée par chaque stratégie comparée, quels que soient leur nature. Les évaluations socio-économiques tiennent également compte des coûts associés à la mise en œuvre de chaque stratégie. Le groupe d'experts s'est donc penché sur la possibilité d'identifier, de quantifier et de valoriser ces différents coûts et impacts, et à soulever les limites d'une telle analyse.
- Enfin, dans la section 5.2.6 sont mentionnés d'autres enjeux, relatifs à la mise en œuvre de la stratégie d'enrichissement (p.ex. tels que des questions réglementaires, techniques et éthiques) dont l'évaluation socio-économique doit nécessairement tenir compte. Ces enjeux sont notamment présentés à la lumière des expériences relatives à cette stratégie de prévention appliquée ou envisagée dans d'autres pays.

Remarque importante :

Le présent travail a pour objectif d'analyser la faisabilité d'une évaluation socio-économique portant notamment sur la stratégie d'enrichissement systématique en acide folique de denrées alimentaires pour prévenir des AFTN dans le contexte français.

Ce travail a donc consisté à étudier les possibilités de réalisation et les limites d'une telle évaluation. Ce faisant, il a permis de rendre visible diverses implications socio-économiques à prendre en compte.

Il convient de souligner qu'aucune étude réalisée dans un autre pays (telle que celles présentées dans la section 5.2.5.3.3) ne peut permettre de documenter l'efficience³⁶ d'une stratégie française d'enrichissement, pour l'une ou l'autre de ces raisons :

- si la méthodologie de l'étude en question est jugée non valide au regard des standards méthodologiques des institutions ou agences d'évaluation françaises, tels que ceux de la HAS ou de France Stratégie (choix des comparateurs, sources des données, critères d'efficacité retenus, exploration de l'incertitude),
- parce que la comparabilité de la population étudiée à la population française n'est pas assurée (en particulier en termes d'accès aux soins, de démographie, de taux de naissance non planifiée),
- ou encore parce que la transposabilité des coûts étudiés à la situation française n'est pas vérifiée.

5.2.2 Méthode

Pour chacune des sections 5.2.3 à 5.2.6, différentes sources de données ont été mobilisées à partir d'une recension de la littérature scientifique, d'une recherche de littérature grise, et d'auditions. Elles sont présentées ci-dessous.

5.2.2.1 Recension de la littérature scientifique :

Compte-tenu du cadrage de l'analyse socio-économique (cf. 5.2.1), la recherche documentaire avait pour objectif de couvrir plusieurs thèmes: les déterminants sociaux et inégalités associés à la prévention des AFTN par la vitamine B9 ; l'identification des options d'action à comparer à l'enrichissement systématique dans une évaluation socio-économique ; la faisabilité de l'évaluation socio-économique des mesures de prévention en tant que telle ; les enjeux d'application d'un enrichissement systématique en vitamine B9.

L'identification d'articles pertinents sur cette diversité de thèmes s'est appuyée sur une équation de recherche large avec l'intention, compte-tenu de la question posée et du temps imparti, de repérer en priorité des écrits de synthèse. Deux bases de données bibliographiques, PubMed et Scopus, ont été utilisées pour explorer la littérature à partir des séries de mots-clés présentés ci-dessous selon la combinaison suivante : 1 ET 2 ET (3 OU 4).

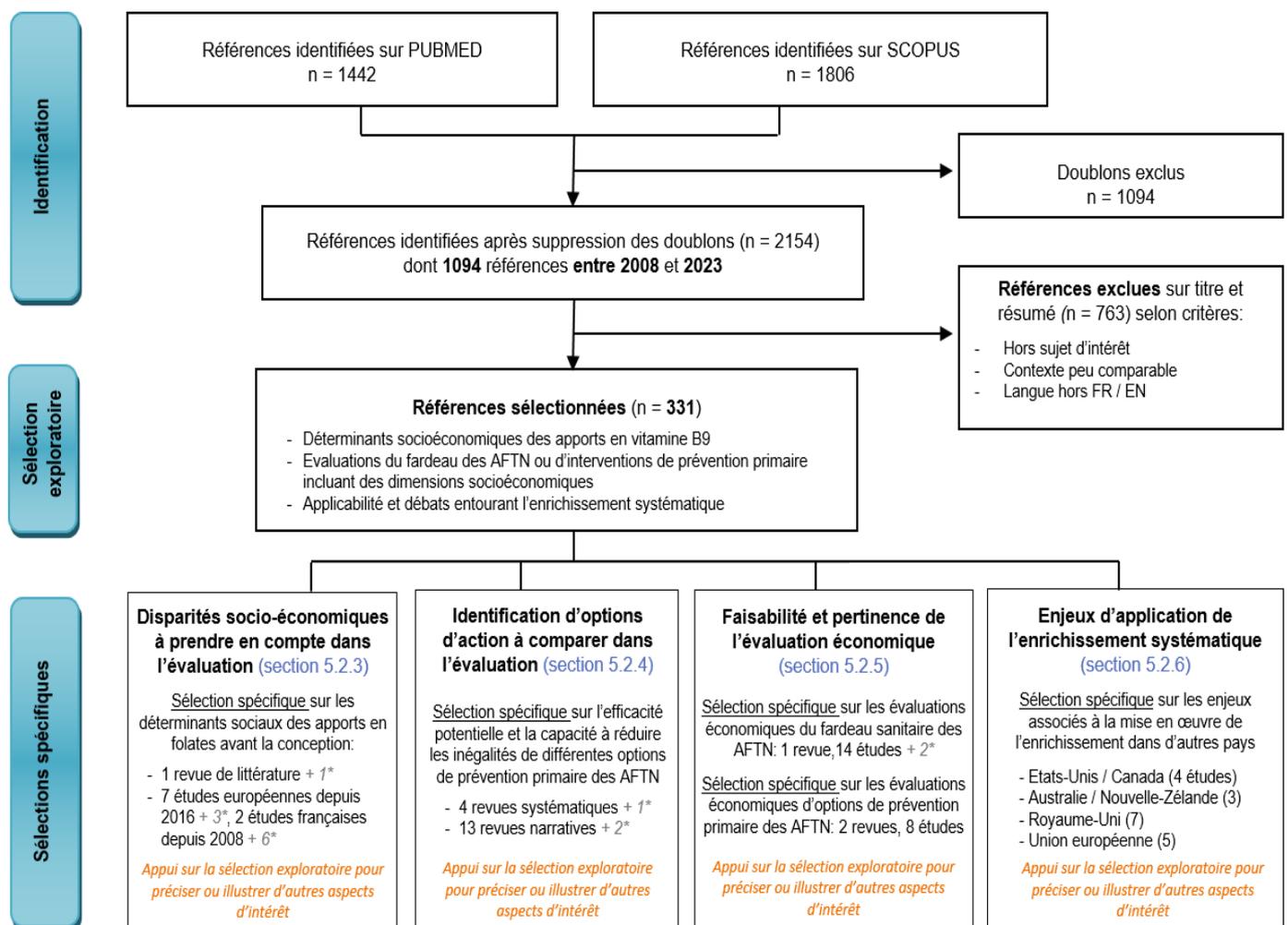
³⁶ Selon la HAS, l'évaluation de l'efficience vise à hiérarchiser différentes options d'intervention en santé envisageables en fonction de leur capacité à produire les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, en vue d'une allocation optimale des ressources (Haute Autorité de Santé 2019). La HAS indique que lorsqu'une option est plus coûteuse et moins efficace que l'autre, on dit que l'option la plus efficace et la moins coûteuse « domine » l'autre. Lorsqu'une option est plus efficace mais aussi plus coûteuse que l'autre, la HAS indique que l'interprétation la plus couramment utilisée consiste à mettre en regard la différence d'efficacité et la différence de coût entre les options par un ratio différentiel « coût-résultat » ($RDCR = \Delta C / \Delta E$). La HAS indique que l'interprétation de ce ratio nécessite de « porter un jugement de valeur sur l'acceptabilité d'un surcoût monétaire par rapport au gain de santé qu'il permet d'obtenir » (Haute Autorité de Santé 2014, p.7).

Tableau 32: Mots-clés utilisés pour la recension de littérature académique

1.AFTN	2. Prévention par la vitamine B9	3. Déterminants et évaluations socio-économiques	4. Mise en œuvre, débats, Controverses
neural tube defect* spina bifida anencephaly	Folic acid Folate* vitamin B9 Supplement* Fortifi* Enrich* Prevent* Policy* Policie* Public Health	Socioeconomic* Socio-economic* Social impact* Cost* Economic* Social Burden Financial Burden" Resource use	Debate* Controvers* Politic* Implement* Applicab* Accept* Feasib* Ethic* Position* Opinion* Perception* Oppos*

Une première étape de sélection, exploratoire, a été effectuée en appliquant des critères d'éligibilité : l'article devait avoir parmi ses principaux objets la prévention primaire des AFTN par la vitamine B9; il devait porter sur un ou plusieurs pays pour le(s)quel(s) l'indice de développement humain (IDH) était supérieur à 0,8 ; il devait être rédigé en français ou en anglais. Une deuxième étape de sélection, spécifique, visait à identifier les contenus les plus pertinents pour alimenter le travail relatif à chaque étape de l'analyse socio-économique. Le détail de ce processus est présenté en Annexe 3.

Le diagramme ci-dessous (Figure 16) présente les résultats de cette recherche. Compte-tenu du temps disponible, les écrits de synthèse (revues systématiques, revues narratives) ou les études originales jugées les plus pertinentes pour une analyse dans le contexte français et publiées au cours des 15 dernières années (c.-à-d. depuis 2008) ont été privilégiés. Des références identifiées manuellement après examen de listes de références bibliographiques recensées ou d'autres sources (p.ex. identifiées par le collectif d'experts ou dans la littérature grise) ont également été incluses.



* issus d'une recherche manuelle après examen de listes de références bibliographiques recensées ou d'autres sources (identifiées par les experts ou dans la littérature grise)

Figure 16: Diagramme de flux de la recherche bibliographique

Le bas du diagramme identifie dans chacun des quatre encadrés le nombre et le type de références qui ont été sélectionnées pour des analyses spécifiques. Les informations-clés issues de ces références ont fait l'objet d'une extraction sous la forme de tableaux figurant dans le corps du document ou en Annexes. Outre ces sélections ciblées, le reste du corpus d'articles constitué à l'étape exploratoire (n=331) a pu être mobilisé pour préciser ou illustrer d'autres aspects d'intérêt au cours de l'analyse.

5.2.2.2 Recherche de littérature grise

Une recherche de littérature grise a également été réalisée sur Internet en ciblant les portails web de ressources documentaires complémentaires sur la prévention primaire des AFTN en France (ex. Haute autorité de santé, Santé Publique France) ou à l'échelle internationale (ex. Organisation mondiale de la santé (OMS), Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Public Health England). Une recherche ciblée de sources de données utiles à l'évaluation socio-économique d'options de prévention primaire des AFTN en France (ex. bases de données de santé) a aussi été réalisée.

A titre complémentaire, des thèses et mémoires de fin d'études ont également été identifiés et pris en compte dans la section 5.2.3.4.3 (études françaises sur le rôle des professionnels de santé dans la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle).

D'autres références apportant des données contextuelles d'intérêt sur la mise en œuvre d'une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique ont été identifiées par « boule de neige »³⁷.

5.2.2.3 Auditions

Par ailleurs, la conduite d'auditions a été jugée utile pour explorer, dans le contexte français, les possibilités d'identification, de quantification et de valorisation des coûts et des résultats de santé dans le cadre de l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN et de l'évaluation socio-économique de stratégies de prévention primaire. Ces stratégies incluent notamment l'enrichissement systématique en acide folique de farines de céréales (blé tendre en particulier), pratiqué dans d'autres pays. Ces auditions ont été réalisées auprès de spécialistes cliniciens / académiques ou représentants du secteur de la meunerie (Tableau 33: Auditions réalisées dans le cadre de l'expertise).

Tableau 33: Auditions réalisées dans le cadre de l'expertise

Personnes auditionnées	Objectifs de l'audition
Professeur Jean-Marie Jouannic, Centre de Référence Maladies Rares Spin@ à l'Hôpital Armand Trousseau APHP Docteure Emmanuelle Samson, médecin chargée de coordination au Centre de Référence Maladies Rares, CHU Pontchaillou de Rennes	<ul style="list-style-type: none"> – Documenter l'organisation globale de la prise en charge médicale des AFTN en France. – Identifier des informations ou sources de données utiles à la réalisation d'une évaluation socio-économique du fardeau sanitaire associé aux AFTN en France : histoire naturelle de la maladie, nature et fréquence de recours à des soins, services de santé, ressources consommées en termes de prestations sociales, de services éducatifs ou autres services (à destination des femmes enceintes, des enfants / adolescents et des adultes concernés par les AFTN et leur entourage).
Flavie Souply, Directrice Technique et Durabilité Association Nationale de la Meunerie Française (ANMF)	<ul style="list-style-type: none"> – Documenter l'impact que pourraient avoir les stratégies d'enrichissement sur les méthodes de production et d'utilisation de farine de blé tendre en France : <ul style="list-style-type: none"> ○ Fabrication/importation, répartition des usages, caractéristiques des acteurs de la filière ; ○ Approvisionnement en acide folique, conditions d'incorporation, contrôle qualité, suivi administratif ○ Répercussions économiques éventuelles de cet enrichissement pour les producteurs et les consommateurs (prix, communication...).
Mette Kragh-Furbo, Lecturer in Sociology of Public Health, School of Public Health, Policy & Systems, University of Liverpool	<ul style="list-style-type: none"> – Tirer des enseignements des conditions d'élaboration récente d'un dispositif d'enrichissement systématique en acide folique de farines destinées à la fabrication de denrées alimentaires dans un pays voisin : le Royaume-Uni

³⁷ En complément d'une recension via des bases de données (ex. PUBMED, SCOPUS), la recherche par « boule de neige » (*snowballing*) consiste à repérer manuellement les citations d'autres documents d'intérêt dans le corpus documentaire. Elle permet ainsi d'identifier des références complémentaires dans le cadre d'une synthèse de connaissances multidimensionnelle sur des interventions complexes (Pawson *et al.* 2005).

5.2.3 Disparités socio-économiques à prendre en compte dans l'évaluation

Cette section fait état des disparités socio-économiques en matière de prévalence des AFTN, de déficience en folates, d'apports alimentaires en folates et de supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle à partir de la littérature scientifique internationale et française. Les constats posés permettent d'identifier les inégalités préexistantes qui seraient à prendre en compte dans une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique, en vue d'apprécier dans quelle mesure cette stratégie est susceptible de les atténuer ou de les accentuer en comparaison à d'autres stratégies de prévention primaire des AFTN.

5.2.3.1 Disparités socio-économiques dans la prévalence des AFTN

Selon une revue systématique de la littérature internationale, la prévalence des AFTN varie selon les régions du monde et les pays (Zaganjor *et al.* 2016). En analysant des données d'études publiées entre 1990 et 2014, les auteurs ont estimé une médiane de prévalence moins élevée dans les pays à haut revenu par rapport aux pays à revenu bas ou moyen (selon la classification de la Banque Mondiale). En Europe, celle-ci était de 9 cas pour 10 000 naissances (1,3 à 35,9 selon les pays) en considérant les études recensées sur l'ensemble de la période. A titre comparatif, la médiane de prévalence pour 10 000 naissances était de 11,7 cas en Afrique (5,2 à 75,4), de 21,9 cas en Méditerranée orientale (2,1 à 124,1), de 11,5 cas dans les Amériques (3,3 à 27,9), de 15,8 cas en Asie du Sud-Est (1,9 à 66,2) et de 6,9 cas dans la région Pacifique occidentale (0,3 à 199,4).

En Europe, les résultats de deux études observationnelles indiquent que la prévalence des AFTN est restée relativement stable ces dernières décennies (Khoshnood *et al.* 2015; Morris *et al.* 2018). Aucune de ces deux études, prenant appui sur la base de données du Réseau européen de registres basés sur la population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales (EUROCAT), ne comportait d'analyse stratifiée en fonction du profil socio-économique des parents³⁸.

Par ailleurs, aucune revue systématique de la littérature n'a été identifiée sur les disparités socio-économiques de prévalence des AFTN. Il existe des articles originaux (p.ex. aux Etats-Unis, au Mexique ou en Turquie) étudiant le lien entre le statut socio-économique des parents ou du foyer et la survenue d'une AFTN. Il n'est toutefois pas possible de conclure sur ce lien sans réaliser une revue systématique de ce type de travaux, d'autant que les différences de contexte, de période, de stratégie de prévention existante sur le territoire et de méthodes d'analyse rendent difficile la comparaison des résultats entre les études (voir p.ex. Grewal *et al.* 2009; Yang *et al.* 2008).

En France, des données de prévalence agrégées à partir de 5 registres ont été présentées dans la section 3. Les résultats actuellement disponibles n'incluent pas d'analyses stratifiées en fonction de variables socio-économiques. Toutefois selon Santé Publique France, certains registres collectent des informations sur le statut socio-économique³⁹. Entre 2011 et 2020, des disparités territoriales ont été observées, la prévalence de fœtus porteurs de spina bifida ou d'anencéphalie étant plus élevée dans le registre de La Réunion lors de certaines années.

³⁸ Les variables socio-économiques (activité professionnelle de la mère au moment de la conception, niveau d'éducation de la mère, statut socio-économique du père et de la mère, statut d'immigration de la mère) ne font pas partie des variables dites « essentielles » (core) que les registres nationaux / régionaux ont l'obligation de renseigner parmi les informations transmises à EUROCAT (Guide 1.4, Section 2.2.1b).

³⁹ Niveau d'éducation de la mère, statut socio-économique du père et de la mère, statut d'immigration de la mère.

L'étiologie multifactorielle des AFTN, impliquant des facteurs génétiques et non-génétiques (incluant le statut nutritionnel de la mère, un diabète déclaré avant la grossesse, la prise d'un médicament antiépileptique en début de grossesse, les antécédents d'AFTN) n'est pas complètement élucidée. Néanmoins, le rôle protecteur du statut maternel en folates durant la période périconceptionnelle est bien établi et fait l'objet des principales stratégies de prévention des AFTN à l'échelle populationnelle (Kancherla 2023). Par conséquent, à cette échelle, l'étude des disparités socio-économiques relatives au statut en folates est d'intérêt particulier.

5.2.3.2 Disparités socio-économiques dans le statut biologique en folates

Le statut en folates est influencé par de multiples facteurs incluant l'alimentation, le statut physiologique d'une femme (ex. âge, grossesse) et des facteurs contextuels tels que des comorbidités et un statut socio-économique moins élevé (World Health Organization 2015).

A l'échelle internationale, une revue systématique de la littérature (2000-2014) sur le statut en folates chez les femmes en âge de procréer réalisée à partir de 45 études dans 39 pays a mis en évidence que la prévalence de la déficience en folates⁴⁰ était généralement plus élevée dans les pays à moindre revenu que dans les pays à revenu plus élevé⁴¹ (Rogers *et al.* 2018).

Des travaux européens font état d'une déficience en folates plus fréquente chez les individus dont le statut socio-économique est moins élevé en Allemagne (Mensink, Weißborn et Richter 2016), chez les femmes en âge de procréer dont le niveau d'éducation est moins élevé en Belgique (Vandevijvere *et al.* 2012), ou encore chez des femmes en début de grossesse qui sont moins âgées, n'ayant pas planifié leur grossesse, ou de statut socio-économique moins élevé en Espagne (Iglesias-Vázquez *et al.* 2022). En France, comme présenté en introduction du rapport (cf. 1.2.1), la prévalence de déficit en folates sériques⁴² chez les femmes adultes en âge de procréer a augmenté entre 2006 et 2015, et cette augmentation était plus marquée chez les femmes déclarant un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat. En 2006, comme en 2015, cette prévalence ne variait pas significativement selon la classe d'âge (Équipe de surveillance et d'épidémiologie 2019).

5.2.3.3 Disparités socio-économiques dans les apports alimentaires en folates

La recherche documentaire initiale ne permettait pas de réaliser une étude exhaustive des déterminants sociaux des apports alimentaires en folates. Toutefois, les résultats de l'enquête Inca 3 indiquent que les apports alimentaires moyens en folates sont différents selon le niveau d'études : les adultes (18-79 ans) dont le niveau d'étude est supérieur au baccalauréat ont des apports alimentaires en folates de 331,9 µg/j ; ceux ayant un niveau d'étude de niveau lycée/baccalauréat de 302,6 µg/j ; et ceux de niveau primaire/collège de 287,3 µg/j. Les auteurs indiquent que « les consommations plus importantes de fruits et légumes observées chez les adultes plus diplômés sont certainement à mettre en regard des résultats observés » (Anses 2017).

⁴⁰ La déficience, renvoyant au risque d'anémie mégaloblastique, correspond à un seuil de concentration en folates érythrocytaire inférieur à celui utilisé pour l'insuffisance en folates.

⁴¹ Les auteurs précisent que les différences de méthodes de mesure entre études rendent difficiles l'interprétation des résultats et les comparaisons entre pays. De plus, ici, l'influence possible de la mise en œuvre d'interventions de prévention des AFTN (notamment l'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique) sur le statut en folates n'a pas été intégrée à l'analyse.

⁴² < 3,0 ng/ml.

En effet, l'atteinte des recommandations de consommation de fruits et légumes (incluant certains légumes particulièrement riches en folates tels que les légumes à feuilles (Anses 2020)) est échelonnée en France selon un gradient social. Par exemple, toujours selon des données de l'Étude Inca 3, la quantité de fruits et de légumes consommés chez les adultes est positivement associée au niveau d'étude⁴³. Par ailleurs, des enquêtes de consommation indiquent que l'atteinte du repère de consommation est plus faible dans les territoires d'outre-mer que dans l'hexagone (S.P. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, France 2017). Plus récemment, selon l'enquête européenne de santé 2019, 70,5 % des adultes les plus diplômés en France hexagonale déclarent consommer des légumes tous les jours contre 62,1 % chez les moins diplômés. Cet indicateur est inférieur à 50% dans tous les territoires d'outre-mer enquêtés, avec des écarts exacerbés selon le niveau de diplôme (Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques 2022).

5.2.3.4 Disparités socioéconomiques dans la supplémentation périconceptionnelle en acide folique

Cette section analyse des travaux recensés sur les facteurs associés à la prise d'un supplément d'acide folique en période périconceptionnelle. Sur ce sujet, la recherche documentaire (cf. 5.2.2) a permis d'identifier deux revues de la littérature, 8 études européennes publiées depuis la plus récente de ces deux revues (2016), et 8 études françaises. Les résultats de ces revues et études sont présentés, puis les facteurs explicatifs d'une prise inadéquate d'acide folique et l'influence des professionnels de santé en la matière sont discutés.

5.2.3.4.1 *Présentation des études analysées*

- **Revue de la littérature**

La première revue de littérature identifiée a été réalisée dans le cadre de travaux commandités par la *Food Standard Agency* britannique. Elle repose sur la recension et l'analyse de 55 études transversales ou de cohorte prospective publiées entre 1989 et 2006 (Europe, États-Unis, Canada, Australie et Nouvelle-Zélande) (Stockley et Lund 2008).

La seconde revue de littérature identifiée, plus récente, est une *scoping review*⁴⁴ sur les comportements de santé pré-conceptionnelle⁴⁵ dans les pays (ou pays comportant des régions) où l'IDH est « très élevé ». Elle inclut une recension de 24 études publiées entre 2010 et 2016 analysant spécifiquement la prise d'acide folique chez les femmes enceintes, prévoyant de l'être ou ayant récemment accouché (Toivonen, Oinonen et Duchene 2017).

- **Études européennes (hors France) publiées depuis 2016**

La recherche documentaire a permis d'identifier 8 études européennes (c.-à-d. relatives à des pays situés dans la zone OMS Europe) publiées depuis 2016 sur la prise d'acide folique

⁴³ Par exemple, chez les adultes (18-79 ans), les quantités consommées de légumes et de fruits par jour sont respectivement de 127g et 113g chez les personnes ayant un niveau d'étude « primaire/collège » contre 148g et 164g chez les personnes ayant un niveau d'étude « Bac +4 et plus ».

⁴⁴ Une *scoping review* a pour objectif de produire un panorama général et large des connaissances disponibles sur une question en s'appuyant sur une recension de la littérature scientifique. Ce travail permet d'identifier les thèmes sur lesquels des travaux ont été produits et les lacunes de connaissances (Peters *et al.* 2021).

⁴⁵ Selon les auteurs, la santé pré-conceptionnelle renvoie ici à « à la santé des hommes et des femmes à tout moment avant une grossesse potentielle », la recherche en la matière ayant notamment pour objectif « d'utiliser les comportements et les soins de santé préventifs pour optimiser la santé des futurs enfants issus de grossesses planifiées ou non » (Toivonen, Oinonen et Duchene 2017).

rapportée par des femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché. Ces études et leurs résultats sont détaillés dans l'Annexe 4.

Il s'agit d'études descriptives réalisées en Italie (Maraschini *et al.* 2017; Nilsen *et al.* 2016), en Norvège (Kinnunen *et al.* 2017; Nilsen *et al.* 2019), en Espagne (Iglesias-Vázquez *et al.* 2022), en Irlande (Cawley *et al.* 2016), en Israël (Ben Natan, Brandin Rimkus et Tseytlin Eryomine 2018) et en Suisse (Herter-Aeberli *et al.* 2020). Ce sont des pays où la supplémentation en acide folique chez les femmes en âge de procréer est recommandée et où il n'y a pas d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique.

A l'exception d'une enquête nationale norvégienne réalisée à partir des données d'un registre de naissances incluant plus de 600 000 femmes (1999-2016) (Nilsen *et al.* 2016), les autres études sont généralement basées sur une collecte de données *ad hoc* par questionnaire ou par entretien auprès de plusieurs centaines de patientes, dans le contexte de leur accouchement ou du suivi de leur grossesse. Les études réalisées en Israël et en Norvège s'intéressent plus particulièrement aux différences de prise d'acide folique selon le pays d'origine des femmes.

La plupart des 8 études sont basées sur des échantillons dont la représentativité à l'échelle nationale n'a pas été vérifiée avec néanmoins le souci, dans 4 études, de collecter des données dans plusieurs régions ou établissements de santé.

- **Etudes françaises**

Huit études françaises ont été recensées sur la prise d'acide folique rapportée par des femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché. Ces études et leurs résultats sont détaillés dans l'Annexe 5. Il s'agit d'études publiées entre 2009 et 2021 basées sur différentes méthodes.

Quatre études ont été réalisées à l'échelle nationale. Parmi celles-ci, deux sont basées sur des données déclaratives collectées auprès de larges échantillons représentatifs de la population française (> 10 000 femmes), constitués dans le cadre de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) 2010 (Tort *et al.* 2013) et de l'étude de cohorte de naissances ELFE (Camier *et al.* 2019). Une étude portant sur la délivrance d'acide folique sur prescription médicale en pharmacie (2006-2016) a été réalisée à partir de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) pour les services de médecine générale couverts par l'assurance maladie (n = 186 061 grossesses) (de la Fournière *et al.* 2020). Une autre étude a été réalisée à partir de données auto-rapportées collectées en ligne auprès d'un échantillon de près d'un millier de femmes participant à la cohorte NutriNet-Santé, sur une base volontaire ce qui limite l'extrapolation des résultats à la population générale. De plus, pour cette étude, la prise d'acide folique était renseignée sur l'ensemble du premier trimestre de grossesse, sans préciser le moment du démarrage de la prise (Pouchieu *et al.* 2013).

Par ailleurs, quatre études reposent sur des données déclaratives rapportées par des échantillons de 75 à 401 participantes recrutées lors de leur passage dans un ou plusieurs services de maternités en France ou à l'échelle d'un territoire spécifique (Luton *et al.* 2014; Klein, Poilblanc et Goichon 2009; Guillaume *et al.* 2020; Rousseau *et al.* 2021). Dans ces études, la taille de l'échantillon, le mode de recrutement des participantes, et/ou le taux de participation, ne garantissaient pas la représentativité de l'échantillon à l'échelle nationale. L'analyse des différences de prise d'acide folique par sous-groupe de populations demeure néanmoins d'intérêt.

5.2.3.4.2 Résultats sur les facteurs associés à la prise d'acide folique avant la conception

Selon les deux revues de littérature analysées, l'absence de prise d'acide folique en période pré- ou périconceptionnelle est associée⁴⁶ à des facteurs relatifs à la santé et au mode de vie tels que la non-planification de la grossesse⁴⁷, un manque de connaissances ou de confiance des femmes quant aux bénéfices de la supplémentation, des indicateurs de mode de vie défavorable à la santé (tabac, situation d'obésité). Cette absence de prise d'acide folique est aussi associée à des facteurs relatifs à la situation socio-économique notamment un jeune âge maternel, un statut socio-économique moins élevé (p.ex. moindre revenu ou moindre niveau d'éducation, être sans emploi), un statut monoparental, et le fait de faire partie d'une minorité ethnique (Stockley et Lund 2008; Toivonen, Oinonen et Duchene 2017). Ces résultats concordent avec ceux des études européennes et françaises analysées. Leurs résultats sont résumés dans le Tableau 34 ci-dessous et détaillés dans les Annexes 4 et 5.

Tableau 34: Identification de facteurs en lien avec la santé, le mode de vie ou la situation socio-économique positivement associés à la prise d'acide folique avant la conception

Catégorie	Facteurs positivement associés à la prise d'acide folique avant la conception (nombre d'études observant une corrélation / nombre d'études ayant étudié le facteur)	
	Etudes européennes (n=8) ^a	Etudes françaises (n=8) ^d
Santé et mode de vie	<ul style="list-style-type: none"> – Planification de la grossesse (5/5) – Avoir suivi un traitement de l'infertilité ou avoir des antécédents de problèmes obstétricaux (3/3) – Attente d'un premier enfant (3/5)^b – Consultation d'un professionnel de santé avant la conception (1/1) – Suivi d'un régime méditerranéen (1/1) – Avoir une maladie chronique (1/1) 	<ul style="list-style-type: none"> – Nullipare^e ou attente d'un 1^{er} enfant (3/4) – Planification de la grossesse (2/2) – Ne pas fumer ou arrêt avant la grossesse (2/2) – Avoir suivi un traitement de l'infertilité (2/2) – Suivi gynécologique régulier (1/1) – Ne pas être en surpoids (1/1) – Bonne connaissance des bénéfices de l'acide folique (1/1) – Suivi médical en raison d'un problème de santé (1/1)
Situation socio-économique	<ul style="list-style-type: none"> – Niveau d'éducation plus élevé (5/5) – Age maternel plus avancé (4/4) – Ne pas faire partie d'une minorité ethnique (4/7)^c – Ne pas avoir un bas niveau de revenu (3/3) – Être mariée (2/2) – Maîtrise de la langue du pays (1/1) 	<ul style="list-style-type: none"> – Niveau d'éducation plus élevé (3/3) – Age maternel plus avancé (3/4) – Avoir une assurance maladie du régime général (2/2) – Être mariée / en concubinage (2/2) – Avoir un niveau de revenu plus élevé (1/1) – Être européenne (1/1) – Avoir un emploi (1/2)

^a études recensées depuis 2016

^b 2 études sur 5 ne mettent pas en évidence de lien statistiquement significatif pour la prise d'acide folique avant la conception. Dans l'étude de Cawley *et al.* (2016), un lien est toutefois détecté si l'indicateur de résultat devient la prise d'acide folique dès 12 semaines avant la conception.

⁴⁶ Sans établir de relations de cause à effet.

⁴⁷ Les auteurs constatent aussi que le taux de grossesse planifiée varie de façon très importante selon les pays étudiés, et citent par exemple le cas de la Pologne où il est bas (10-20%), des Etats-Unis ou du Royaume-Uni où il est intermédiaire (environ 50%) et de pays où il est élevé comme la Croatie ou les Pays-Bas (75-80%).

^c Etre née en ex-URSS (Israël), ne pas être caucasienne (Espagne), ne pas être européenne ou de 1^{ère} ou 2^{ème} génération d'immigration (Norvège) étaient associés à un moindre suivi des recommandations. Par contre le lieu de naissance en Irlande et la citoyenneté en Italie n'étaient pas des facteurs significatifs.

^d études recensées depuis 2008. Les résultats de l'étude de Pouchieu *et al.* (2013) ne sont pas pris en compte ici car portant sur le 1^{er} trimestre de grossesse. Ils tendent toutefois à confirmer les constats présentés dans ce tableau.

^e c'est-à-dire n'avoir jamais été enceinte

L'influence de ces facteurs peut se cumuler, comme l'illustre l'étude de Nilsen *et al.* (2016) réalisée auprès de 2189 femmes dans 7 maternités italiennes. Les auteurs observent que, pour les femmes ayant à la fois déclaré avoir un projet de grossesse et ayant demandé une visite médicale pré-conceptionnelle à un médecin ou un gynécologue (soit un tiers de l'échantillon), la probabilité de commencer à prendre de l'acide folique avant la grossesse était de 48,6%, alors que pour les femmes qui étaient dans la situation inverse (soit un quart de l'échantillon) cette probabilité n'était que de 4,8%. Plus encore, pour le groupe spécifique de femmes âgées de plus de 25 ans, titulaires d'un diplôme universitaire, mariées ou vivant en concubinage, de nationalité italienne, ayant un projet de grossesse et ayant demandé une visite pré-conceptionnelle, la probabilité de prendre de l'acide folique avant la grossesse montait à 58%.

En France, des inégalités territoriales sont également à signaler. Par exemple, d'après Tort *et al.* (2013), dans l'ENP 2010, la prise d'acide folique avant la grossesse variait selon la région de résidence : elle était la plus élevée dans l'ouest de l'hexagone (18,7%) et la moins élevée en région méditerranéenne (10,4%). La différence restait significative en analyse multivariée. Les statistiques descriptives de l'ENP 2021 montrent à nouveau des inégalités entre régions de résidence : la prise d'acide folique avant le début de la grossesse atteignait 35,3% en Pays de la Loire, contre 22,6% dans les Hauts-de-France (taux le plus bas en métropole) et 10% dans les départements, régions et collectivités d'outre-mer (Cinelli *et al.* 2022).

5.2.3.4.3 Discussion sur les facteurs explicatifs d'une prise inadéquate d'acide folique

- **Non-planification de la grossesse, un facteur-clé**

En France, selon l'ENP 2021, 78,6% des femmes ont déclaré avoir pris de l'acide folique au cours de la grossesse, mais seulement 28,3% l'ont fait en amont, tel que recommandé (Cinelli *et al.* 2022)⁴⁸. Le moment de démarrage de la supplémentation est donc particulièrement problématique. En corollaire, l'influence de la planification de la grossesse est un facteur souvent étudié dans la littérature.

Parmi les études recensées, la planification de la grossesse est constamment associée à une plus forte propension à prendre de l'acide folique avant la conception (y compris en analyse multivariée, cf. *supra*). A cet effet, il convient de noter que le taux de grossesse non-planifié varie grandement selon les pays et selon la définition considérée. D'après une étude de modélisation réalisée à partir de données issues de 105 pays (2010-2014), la proportion moyenne de grossesses qui ne sont pas intentionnelles⁴⁹ était estimée à 44% à l'échelle internationale. En Europe, cette proportion était de 43%. Elle variait de 29% en Europe du Nord à 50% en Europe de l'Est, avec une proportion intermédiaire (33%) en Europe de l'Ouest (Bearak *et al.* 2018). A titre comparatif, en France, selon des données d'enquête collectées en

⁴⁸ Les rapports de l'ENP ne présentent pas d'analyse stratifiée de la prise d'acide folique selon les caractéristiques sociodémographiques des mères renseignées dans ces enquêtes.

⁴⁹ Etaient ici considérées par les auteurs les grossesses résultant de situations où le besoin de contraception n'a pas été satisfait (cas de femmes souhaitant boquer ou retarder la procréation mais qui n'utilisent aucune méthode de contraception) et de situations où les femmes utilisent une méthode de contraception mais ont rencontré une défaillance de la méthode ou de son utilisation.

2010 (n=5272 femmes), la proportion de grossesses « non-planifiées » était estimée à 33,5% et la probabilité de grossesses « non-désirées » à 27,4%⁵⁰ (Moreau *et al.* 2014).

Si la planification de la grossesse semble donc être un facteur protecteur, ce n'est toutefois pas une garantie de supplémentation en acide folique conforme aux recommandations. En effet, dans les études européennes analysées, parmi les femmes déclarant avoir planifié leur grossesse, la prise d'acide folique avant la conception variait de 23% à 62% selon les études (Maraschini *et al.* 2017; Nilsen *et al.* 2016; Cawley *et al.* 2016). De même, en France, selon l'étude descriptive réalisée à partir de la cohorte de naissances ELFE, la proportion de femmes déclarant avoir pris de l'acide folique en période périconceptionnelle n'était que de 31,6% en cas de planification de la grossesse, contre 15,3% dans le cas contraire (Camier *et al.* 2019).

- **Interaction non-optimale ou absente avec des professionnels de santé**

Plusieurs études européennes décrites dans l'Annexe 4 indiquent que la proportion de femmes prenant de l'acide folique est positivement associée à un suivi par des professionnels de santé, qu'il s'agisse d'un suivi pré-conceptionnel ou pour d'autres indications (maladie chronique, suivi d'un traitement de l'infertilité). Ce constat rejoint les conclusions plus globales de revues de la littérature soulignant l'intérêt des soins pré- et inter-conceptionnels pour favoriser l'adoption de comportements favorables à la santé (S.V. Dean *et al.* 2014; Hemsing, Greaves et Poole 2017). Diverses barrières au recours à ce type de soins ont été identifiées dans la littérature, notamment la non-planification de la grossesse, l'absence de risques perçus par les femmes, leur méconnaissance de l'existence des soins pré-conceptionnels, le fait d'avoir l'expérience de précédentes grossesses. Inversement, la reconnaissance des bénéfices de ce type de soins par les femmes, l'accessibilité à ces soins, et l'offre proactive par des professionnels, seraient des facteurs facilitant le recours (Poels *et al.* 2016).

En France, plusieurs travaux indiquent que les médecins sont la première source d'information amenant les femmes à prendre de l'acide folique. Selon une étude réalisée à partir de la cohorte NutriNet-Santé (n=903), 86,7% indiquaient acheter un complément alimentaire sur conseil ou prescription médicale, loin devant les conseils d'un pharmacien (18,6%) ou l'avis d'un ami ou d'un membre de la famille (8,2%) (Pouchieu *et al.* 2013). De même, selon l'étude de Luton *et al.* (2014) réalisée dans une vingtaine de maternités françaises, parmi les sources d'information des femmes ayant pris un complément alimentaire prénatal, 72,1% indiquent avoir été conseillées par leur médecin alors que 4,7% mentionnent une recommandation par un pharmacien.

De plus, suite à l'abrogation du certificat prénuptial en 2007, la HAS a publié des recommandations sur les informations, messages de prévention, examens à proposer par les professionnels de santé aux femmes ayant un projet de grossesse, incluant des indications relatives à la supplémentation en acide folique (Haute Autorité de Santé 2009). De fait, sans avoir de caractère obligatoire, une consultation pré-conceptionnelle est aujourd'hui recommandée chez les femmes ayant un projet de grossesse (Assurance Maladie 2024). Toutefois, selon des statistiques nationales récentes (ENP 2021), seulement 37,9% des femmes déclarent avoir consulté un médecin ou une sage-femme en prévision d'une grossesse (vs 35,3% selon l'ENP 2016)⁵¹. Les motifs de (non-)recours pourraient donc être

⁵⁰ Quelle que soit la formulation utilisée, la non-planification ou le non-souhait de grossesse incluait le fait de ne pas l'avoir planifiée / souhaitée du tout, de l'avoir planifiée / souhaitée plus tard ou de ne pas y avoir réfléchi. Des sous-analyses réalisées par les auteurs indiquent qu'en considérant d'autres réponses relatives aux pratiques de contraception des répondants, les probabilités de grossesses non-planifiées ou non-désirées descendaient respectivement à 23,7% et 21,2%.

⁵¹ Cet indicateur n'était pas renseigné dans l'ENP 2010

d'avantage explorés⁵², considérant que le système de santé français présente, entre autres pays membres de l'OCDE, des niveaux relativement élevés d'accessibilité aux soins et de couverture des dépenses de santé, avec toutefois une pénurie croissante de médecins généralistes dans certains territoires (OECD/European Observatory on Health Systems Policies 2023).

Par ailleurs, des travaux indiquent une communication non-optimale entre les femmes en âge de procréer et les professionnels de santé au sujet de la supplémentation préconceptionnelle en acide folique : selon une enquête réalisée auprès de femmes ayant accouché dans 23 maternités françaises en 2008 (n=401) (Luton *et al.* 2014), 80,2% d'entre elles indiquent avoir consulté un médecin dans les 6 mois précédant la conception mais seules 13,8% d'entre elles avaient discuté de leur projet de grossesse lors de cette visite. Des résultats issus de la littérature grise illustrent aussi ce déficit de communication : selon une enquête réalisée en 2013 à la maternité du CHU d'Angers, parmi les 166 femmes interrogées en suite de couche durant un mois, 43% rapportent avoir eu une consultation préconceptionnelle. Parmi les 51 femmes ayant demandé un conseil d'ordre contraceptif, hygiéno-diététique ou concernant la supplémentation en acide folique en prévision de leur grossesse, 61% indiquent avoir été supplémentées (Poirier 2014).

- **Défaut d'observance des prescriptions médicales**

Un défaut d'observance a aussi pu être associé à une prise inadéquate d'acide folique. Selon l'étude susmentionnée de Guillaume *et al.* (2020) réalisée dans 3 maternités du bassin marseillais, environ un tiers des femmes enquêtées qui avaient reçu une prescription d'acide folique ne le prenaient pas quotidiennement voire pas du tout. Les oublis en sont la principale cause rapportée, suivie dans une moindre mesure d'effets indésirables et d'un manque de compréhension de l'utilité de la supplémentation. Les auteurs notent une meilleure observance chez les femmes primipares et non-affiliées à la CMU⁵³ ou à une autre aide sociale (Guillaume *et al.* 2020).

Dans la littérature consultée, le prix de l'acide folique comme éventuelle barrière à l'accès n'apparaît pas avoir été particulièrement étudié. En France, le prix d'une boîte de 30 comprimés d'acide folique (pour un mois) est en principe inférieur à 4 euros et remboursé à 65% par l'Assurance maladie sur prescription médicale⁵⁴. Cette contrainte économique n'est pas saillante non plus dans la littérature internationale⁵⁵, même si, pour des groupes de population défavorisés, la mise à disposition gratuite de suppléments par des professionnels est une composante d'intervention qui a été suggérée (cf. section 5.2.4.2).

En matière de défaut d'observance, d'autres résultats spécifiques à des études européennes ne concernant qu'une faible part des échantillons peuvent aussi être soulignés, comme la prise d'acide folique à trop faible dose chez des femmes ayant des besoins particuliers (situation

⁵² L'enquête ENP 2021 pose la question du motif de cette consultation (C2 p.240) proposant les modalités suivantes : « pour arrêter votre contraception », « pour un bilan ou un traitement de l'infertilité », « pour avoir un avis médical sur vos problèmes de santé », « pour adapter un traitement », « pour obtenir des conseils, discuter de votre projet de grossesse », « autre, préciser ». Les résultats ne figurent pas dans le rapport principal (Cinelli *et al.* 2022).

⁵³ Couverture Maladie Universelle. La CMU a été supprimée en 2016 compte-tenu de la mise en place de la protection universelle maladie (Puma).

⁵⁴ Trois références de médicaments au dosage de 400µg et avec l'indication de prévention des AFTN ont été identifiées en avril 2024 dans la Base de données publiques des médicaments (acide folique CCD, Fertifol, Speciafoldine). Il y est indiqué que dans un format standard (plaquette(s) de 28 à 30 comprimés), leur prix unitaire en pharmacie de ville varie entre 3,49 € et 3,89 € (honoraires de dispensation compris).

⁵⁵ Des dispositifs d'accès à l'acide folique à peu de frais ou sans frais existent aussi dans d'autres pays à hauts revenus, comme par exemple aux Etats-Unis (Department of Health & Human Services 2024), au Royaume-Uni (NHS 2023; Scottish 2024) ou en Nouvelle-Zélande (Health New Zealand 2023).

d'obésité, diabète de type 2, traitement antiépileptique) ou des prises quotidiennes d'acide folique en quantité supérieure aux recommandations (Maraschini *et al.* 2017; Cawley *et al.* 2016; Iglesias-Vázquez *et al.* 2022).

- **Déficit de connaissances, de compréhension, de confiance relatives aux bénéfices de l'acide folique chez les femmes**

Parmi les études européennes décrites dans l'Annexe 4, plusieurs auteurs interprètent la faible proportion de femmes prenant de l'acide folique et les inégalités observées à différentes circonstances telles qu'un déficit de connaissances ou de compréhension quant à l'importance de prendre de l'acide folique, ou une réticence des femmes ou de leurs proches.

En France, selon une étude réalisée auprès de femmes ayant accouché dans 8 maternités parisiennes en 2017 (n=400), une supplémentation inadéquate était plus fréquente chez les femmes méconnaissant l'intérêt de l'acide folique (Rousseau *et al.* 2021). Or plusieurs études font état d'un déficit de connaissances des femmes à ce sujet. Selon une enquête réalisée auprès de patientes en suites de couches à la maternité d'Angers en 2007 (n=75), seules 16% étaient capables de citer le rôle de l'acide folique en période périconceptionnelle (Klein, Poilblanc et Goichon 2009). Selon l'étude de Guillaume *et al.* (2020), réalisée en 2018 dans trois maternités du bassin marseillais (n=200), parmi les femmes ayant reçu une prescription, 32,1 % déclaraient n'avoir retenu aucune information sur la supplémentation en acide folique et 42,9% en avaient une perception partielle ou incorrecte.

- **Influence des pratiques des professionnels de santé**

La recherche documentaire réalisée (cf. 5.2.2.2) ne visait pas à réaliser une recension exhaustive et systématique des travaux portant sur le rôle des professionnels de santé dans la prévention des AFTN par la vitamine B9. Néanmoins, compte-tenu des enjeux évoqués dans la sous-section précédente, neuf études rapportant des résultats sur le sujet, identifiées au moyen de la recherche documentaire, ont été analysées à des fins d'éclairages. Il n'est pas possible de conclure, à partir de ces seuls éléments, sur les pratiques actuelles des professionnels de santé et sur l'efficacité d'interventions à leur destination. Une stratégie de recherche documentaire *ad hoc* devrait pour cela être réalisée.

Parmi les études identifiées figurent deux études européennes abordant le rôle des pharmaciens en Serbie et les perceptions de professionnels de santé au Royaume-Uni (présentation en Annexe 6, résultats non-présentés ici). Parmi les travaux français, une enquête BVA réalisée pour l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) en 2008 consistait en un sondage téléphonique réalisé sur 2 semaines auprès d'un échantillon de 505 professionnels de santé (201 médecins généralistes et 304 gynécologues). La représentativité de l'échantillon a été assurée selon la méthode des quotas en tenant compte du sexe, du mode d'exercice, de la dispersion géographique (BVA-INPES 2008). Une seconde étude nationale portait sur la délivrance d'acide folique sur prescription médicale en pharmacie à l'échelle nationale (de la Fournière *et al.* 2020). Par ailleurs, trois études ont été menées auprès de quelques dizaines de praticiens libéraux à l'échelle d'un département (Maine-et-Loire, Finistère, Lorraine) (Glaz 2017; Klein, Poilblanc et Goichon 2009; Euriat 2021). Pour ces dernières, le petit nombre de répondants et le taux de réponse parfois peu élevé limitent la représentativité de l'échantillon. Enfin, deux études incluent des résultats sur les pratiques de prescription d'acide folique par des médecins telles que rapportées par des femmes dans 23 maternités françaises (Luton *et al.* 2014), ou dans un service de suite de

couche à la maternité d'Angers (représentativité limitée) (Poirier 2014) (cf. présentation détaillée en Annexes 8 et 9).

D'une part, ces quelques travaux indiquent que les soignants connaissent le rôle de l'acide folique en prévention des AFTN, mais que le sujet n'est pas toujours abordé en consultation. Ainsi le mémoire de Glaz (2017) issu d'une enquête auprès de 88 praticiens finistériens (sages-femmes, médecins généralistes, gynécologues) indique que 48% abordaient le sujet systématiquement, 31% parfois et 21% jamais. Selon l'étude de Klein *et al.* (2009) réalisée auprès de 138 professionnels de santé dans le Maine-et-Loire, 29% des médecins généralistes n'informaient pas les patientes sur la prévention des AFTN en suivi de contraception ou en consultation préconceptionnelle. Enfin, selon l'étude de Euriat (2021) réalisée auprès de 46 sages-femmes en Lorraine, une information relative à l'acide folique n'était jamais donnée par la majorité de praticiennes en l'absence d'un projet de grossesse immédiat. Toutefois, si la patiente évoquait un projet de grossesse en consultation gynécologique, 85% des praticiennes indiquaient donner systématiquement une information sur l'acide folique.

D'autre part, la prescription d'acide folique en amont de la conception n'apparaît pas systématique. Ainsi, selon l'enquête nationale BVA-INPES réalisée en 2008, chez les patientes évoquant un projet de grossesse, seuls 18% des médecins généralistes⁵⁶ et 46% des gynécologues⁵⁷ indiquaient prescrire systématiquement de l'acide folique. Parmi les praticiens qui n'en prescrivaient pas systématiquement, certains médecins généralistes indiquaient cibler plus particulièrement les patientes avec antécédent d'AFTN (38%), anémie ou manque de fer (29%) ou encore avec traitement contre l'épilepsie (20%) ; dans pareil cas, certains gynécologues indiquaient notamment cibler les patientes avec antécédent d'AFTN (63%), avec traitement contre l'épilepsie (36%), ayant déjà fait une/des fausse.s couche.s (17%) ou avec anémie ou manque de fer (16%). Les médecins généralistes ne prescrivant pas du tout d'acide folique considéraient surtout que ce n'est pas prioritaire, que cela concerne peu de femmes, ou qu'ils étaient rarement au courant des projets de grossesse. Ces résultats indiquent une marge de progression dans les pratiques de prescription des praticiens. Ils datent néanmoins de 2008 : cette enquête demanderait donc à être réactualisée. Il existe des études plus récentes mais non-représentatives à l'échelle nationale (Luton *et al.* 2014; Euriat 2021; Poirier 2014) (cf. Annexe 8).

5.2.3.5 Conclusion sur les disparités socio-économiques à prendre en compte dans l'évaluation

Considérant qu'en France :

- Certains registres de surveillance des AFTN collectent des informations sur le statut socio-économique des parents mais aucune analyse de prévalence des AFTN stratifiée selon ce statut n'a été identifiée. Notamment pour certaines années, la prévalence d'AFTN est plus élevée dans le registre de La Réunion ;
- D'après l'étude Esteban, l'augmentation de la prévalence du risque de déficit en folates sériques⁵⁸ touche toutes les classes d'âge ; cette prévalence est plus marquée chez les femmes les moins diplômées ;

⁵⁶ Plus fréquent chez les 40 ans et moins (30%) et ceux ayant 10 ans ou moins d'ancienneté (30%)

⁵⁷ Plus fréquent chez les femmes (55%) et ceux ayant 20 à 25 ans d'ancienneté (58%)

⁵⁸ Les données concernant les folates érythrocytaires n'étaient pas disponibles.

- D'après l'enquête Inca 3, les apports alimentaires moyens en folates sont inversement associés au niveau d'étude chez les adultes ;
- La proportion de femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché, pour lesquelles la prise d'acide folique rapportée est conforme aux recommandations varie entre 14,3% et 26% selon les études recensées (cf. section 1.1.5).
 - La planification de la grossesse, l'attente d'un premier enfant, un niveau d'éducation plus élevé, un âge maternel plus avancé sont des facteurs associés au suivi de la recommandation, entre autres facteurs relatifs à la santé, au mode de vie ou à la situation socio-économique ;
 - Parmi les facteurs explicatifs d'une prise inadéquate suggérés dans la littérature figurent : l'absence de suivi pré-conceptionnel par un professionnel de santé, ou un défaut d'observance de la prescription, ou un déficit de connaissances / de compréhension de l'intérêt de cette supplémentation, ou une réticence des femmes quant à la prise de l'acide folique ;
 - D'après une enquête nationale réalisée en 2008, la prescription d'acide folique aux femmes ayant un projet de grossesse par des professionnels de santé n'était pas systématique en France (BVA-INPES 2008). Des études locales plus récentes corroborent ce constat.

L'évaluation socio-économique d'une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en prévention primaire des AFTN en France doit :

- Comparer la stratégie d'enrichissement aux actions déjà en place (*statu quo*) ;
- Inclure, parmi les comparateurs à la stratégie d'enrichissement, une ou plusieurs interventions impliquant des professionnels de santé visant à améliorer leur pratique actuelle d'information des patientes et de prescription de suppléments d'acide folique, en complément ou à la place d'une stratégie d'enrichissement et, à cette fin :
 - Envisager d'exploiter les bases de données du Système National des Données de Santé (SNDS) pour mesurer plus précisément le recours actuel à la supplémentation ;
 - Réaliser une recherche spécifique pour préciser les conditions de recours à la consultation pré-conceptionnelle en France ;
 - Actualiser les données sur les connaissances, perceptions et pratiques des professionnels de santé relatives à l'acide folique afin de préciser la marge de progression des pratiques actuelles ;
- Tenir compte de l'impact de chacune des options d'action comparées dans l'évaluation sur les disparités socio-économiques constatées, avec une attention particulière pour les personnes à risque accru de non-suivi des recommandations de supplémentation (ex. jeune âge maternel, niveau d'éducation plus bas, faible ou absence de couverture sociale/médicale, territoires davantage concernés par la problématique).

5.2.4 Identification des options de prévention à comparer dans l'évaluation socio-économique

Tel que présenté en section 5.2.1, étudier la faisabilité d'une évaluation socio-économique appliquée à la prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 implique de pouvoir comparer plusieurs stratégies. La présente section vise à identifier plus précisément les stratégies auxquelles il serait pertinent de comparer l'enrichissement systématique dans le cadre d'une évaluation socio-économique en France.

Ce travail s'appuie sur la recherche documentaire présentée en section 5.2.2⁵⁹. A partir des différentes sources consultées, les stratégies suivantes de prévention des AFTN par la vitamine B9 ont été considérées :

- la promotion de la consommation d'aliments naturellement riches en folates ;
- la promotion de la supplémentation en acide folique (auprès de la population cible ou des professionnels de santé) ;
- l'enrichissement de denrées alimentaires en acide de folique ;
- d'autres options d'action discutées dans la littérature ;
- la combinaison de plusieurs stratégies.

L'analyse de ces options a permis de proposer des scénarios à comparer dans le cadre d'une évaluation socio-économique en France.

5.2.4.1 Promotion de la consommation d'aliments naturellement riches en folates

- **Pistes d'amélioration des apports en folates d'origine alimentaire**

En matière d'interventions visant uniquement à améliorer les apports en folates d'origine alimentaire, aucune revue systématique de la littérature n'a été identifiée par le groupe d'experts. Toutefois, parmi les évaluations socio-économiques identifiées, une analyse coût-efficacité d'une stratégie d'enrichissement (volontaire ou obligatoire) de denrées alimentaires en acide folique en Australie et en Nouvelle-Zélande a inclus des interventions de promotion de la consommation d'aliments riches en folates parmi les comparateurs (Dalziel, Segal et Katz 2010). Les auteurs se sont basés sur une revue de littérature pour identifier et caractériser l'ensemble des comparateurs envisageables. Parmi ceux-ci figurait une intervention d'éducation nutritionnelle menée par des professionnels de santé à destination des femmes en âge de procréer ou ayant un projet de grossesse. Les effets de cette intervention ont été modélisés à partir d'une étude expérimentale britannique menée durant 4 mois auprès d'adultes en bonne santé ayant montré une faible augmentation des apports en folates alimentaires (+50 µg/j, eq. +25%) (Ashfield-Watt *et al.* 2003).

- **Limites de la promotion d'une alimentation riche en folates comme seule stratégie**

Les revues narratives de la littérature consultées évoquent des limites associées à la promotion de la consommation d'aliments naturellement riches en folates en prévention des AFTN (Cordero, Do et Berry 2008; Fischer, Stronati et Lanari 2017; Crider *et al.* 2022). Les

⁵⁹ En particulier pour cette section, cinq revues de littérature à caractère systématique ont fait l'objet de tableaux d'extraction figurant en Annexes 10 et 11 (D. Rofail *et al.* 2012; Shlobin *et al.* 2021; Stockley et Lund 2008; Toivonen, Oinonen et Duchene 2017; Sumar et McLaren 2011) ; quinze revues narratives de la littérature ont été consultées à des fins de triangulation pour corroborer ou compléter l'analyse (cf. Annexe 12) ; les publications et données contextuelles (littérature académique, littérature grise, auditions) relatives à des stratégies de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 en France ont également été mobilisées.

limites soulignées relèvent des difficultés à modifier durablement les habitudes alimentaires des individus afin d'atteindre des apports alimentaires suffisants en folates.

- **Situation française et préconisations pour une évaluation socio-économique**

En France, une étude économique modélisant *ex post* les effets de la campagne nationale de communication sur les apports en folates déployée à partir de 2005 dans le cadre du PNNS a été réalisée : elle conclut à un effet faible mais statistiquement significatif. Mobilisant des données d'achats de denrées alimentaires rapportées à domicile et scannées par un large panel de consommateurs (données Kantar World Panel, n=4300 foyers par an en moyenne), l'auteur s'est intéressé à l'évolution des achats alimentaires source de folates par les foyers incluant une femme enceinte ou en attente de grossesse⁶⁰. Il a été estimé que cette campagne était associée à une hausse d'au moins 5% par jour et par personne⁶¹ de la disponibilité alimentaire en folates dans ces foyers (Herrera-Araujo 2016).

A la connaissance du groupe d'experts, les actions de communication « de masse » qui ont pu avoir lieu dans le cadre des derniers PNNS (cf. Annexe 2) n'ont pas fait l'objet d'évaluation d'impact sur les apports en folates. Toutefois, des expertises collectives sur les comportements alimentaires et la santé soulignent que les campagnes d'information nutritionnelle à l'échelle de la population, utilisées seules, ont peu d'impact sur les comportements alimentaires à court terme, et sont susceptibles d'accroître les inégalités sociales en touchant davantage les personnes déjà sensibilisées et plus favorisées (Etiévant *et al.* 2010; Haut Conseil de la Santé Publique 2017).

Le caractère institutionnalisé du PNNS amène à formuler l'hypothèse que ce type de campagne de promotion de la consommation d'aliments riches en folates à l'échelle de la population (ou ciblant les femmes ayant un projet de grossesse) sera répété à l'avenir.

Ainsi, sous réserve de données sur l'efficacité d'interventions de promotion d'une alimentation naturellement riche en folates et sous réserve de données applicables à la situation française, il est proposé d'intégrer à l'évaluation socio-économique :

- Un scénario de référence ou *statu quo* qui inclut la poursuite de ces campagnes ; leur impact sur les apports alimentaires en folates pourrait être estimé en tenant compte des tendances préexistantes.
- Un scénario alternatif qui inclut un renforcement de la promotion de la consommation d'aliments naturellement riches en folates à l'attention des femmes ayant un projet de grossesse reposant sur l'intervention de professionnels de santé. Il n'appartient toutefois pas ici au groupe d'experts de se prononcer sur les modalités d'une telle stratégie, qui devrait faire l'objet d'un travail spécifique impliquant les autorités de santé compétentes.

Dans un cas comme dans l'autre, compte-tenu des éléments présentés dans cette section, il ne pourrait s'agir que de stratégies complémentaires à d'autres stratégies basées sur la

⁶⁰ L'auteur considère un foyer « incluant une femme enceinte » pendant toute l'année où le bébé du ménage est né, et un foyer « en attente de grossesse » pendant toute l'année précédant la naissance d'un bébé.

⁶¹ Méthode d'évaluation économétrique des effets de la campagne sur les achats montrant un « effet traitement » de 9 µg par jour et par personne dans le foyer, significatif au seuil de 1% en contrôlant pour diverses variables sociodémographiques. La différence d'effets selon le statut socio-économique des foyers n'était pas précisée.

promotion de la supplémentation en acide folique ou sur l'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique.

5.2.4.2 Promotion de la supplémentation en acide folique

- **Insuffisance actuelle de la promotion de la supplémentation en acide folique**

La revue systématique de la littérature réalisée par le groupe d'experts confirme l'efficacité de la supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle dans le but de réduire les AFTN (cf. section 3). Toutefois, la supplémentation n'est efficace que si elle est suivie de façon effective (Shlobin *et al.* 2021). Or pour rappel, en France, moins d'un tiers des femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché rapportent une prise d'acide folique tel que recommandé (cf. section 5.2.3).

- **Effets de la promotion de la supplémentation sur l'observance**

Le groupe d'experts a identifié plusieurs revues systématiques analysant les résultats d'études portant sur la diffusion de la recommandation de supplémentation à l'échelle d'un pays depuis les années 1990 ou portant, à plus petite échelle, sur des actions de conseil, d'éducation ou de sensibilisation de durée variable auprès d'un groupe cible (campagnes d'information dans les médias, consultations avec un professionnel de santé, échantillons gratuits de suppléments, etc.) (cf. Annexe 9). La plupart des études montrent que ces interventions sont suivies d'une hausse des connaissances ou de la prise d'acide folique en période pré-conceptionnelle. Il convient toutefois de souligner l'hétérogénéité des interventions analysées dans ces revues (nature, pays, cible, échelle, durée...), des types d'études incluses (essai contrôlé à petite échelle, étude écologique...) et des indicateurs de résultats pris en compte (connaissances, intentions, comportements).

De façon générale, les revues de Rofail *et al.* (2012) et de Stockley et Lund (2008) montrent qu'il est difficile d'atteindre une proportion de femmes ayant recours à la supplémentation (tel que recommandé) supérieure à 50% suite à l'intervention de promotion de la supplémentation.

Lorsque la proportion observée pré-intervention est relativement faible, certaines études identifient néanmoins des améliorations significatives, comme dans le cas d'un programme de santé publique déployé à grande échelle aux Pays-Bas depuis 1995, reposant sur une communication de masse et sur l'implication de professionnels de santé. Sur le long terme, une amélioration allant jusqu'à 51% de femmes prenant de l'acide folique tel que recommandé a été observée (cf. Annexe 12).

L'identification précise des modalités d'intervention basées sur des expériences probantes transférables dans un pays donné devrait toutefois reposer sur une analyse approfondie du contexte, couplée à une revue de la littérature mise à jour. C'est la démarche qui a été empruntée dans le cadre de l'évaluation socio-économique *ex ante* d'interventions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 en Australie et en Nouvelle-Zélande précédemment mentionnée (Dalziel, Segal et Katz 2010). A partir d'une revue de la littérature, les auteurs ont sélectionné les études leur apparaissant les plus pertinentes afin d'estimer les effets potentiels sur la prise de suppléments d'acide folique de trois types d'interventions (campagne grand public, programme éducatif, conseils par des cliniciens). En fonction de l'intervention, leurs travaux modélisent une possible hausse de 16 à 18 points de pourcentage de la proportion de femmes ayant recours à la supplémentation durant la période périconceptionnelle post-intervention.

- **Limites de la promotion de la supplémentation**

Les revues de littérature identifiées mettent néanmoins en évidence divers enjeux relatifs aux interventions de promotion de la supplémentation. Tout d'abord, la promotion de la supplémentation se heurte au fait qu'une part des grossesses ne sont pas planifiées car non-souhaitées ou arrivées plus tôt que prévues (environ une grossesse sur trois en France, cf. 5.3.3.4). Quand bien même elles le seraient, toutes les femmes ne sont pas nécessairement exposées à la campagne d'information ou à la sensibilisation par un professionnel de santé prescrivant de l'acide folique en amont de la grossesse. Même si elles le sont, les bénéfices de l'acide folique ne sont pas toujours bien compris, tout comme le moment auquel il convient de prendre le supplément. Divers travaux montrent qu'une amélioration des connaissances sur les bénéfices de l'acide folique ne se traduit pas nécessairement par un changement de comportement et, même si le comportement change, son maintien dans la durée n'est pas acquis. En effet, toutes les patientes n'ont pas une bonne observance de la prescription (D. Rofail *et al.* 2012; Shlobin *et al.* 2021; Stockley et Lund 2008; Crider *et al.* 2022; Fischer, Stronati et Lanari 2017; Cordero, Do et Berry 2008; Toivonen, Oinonen et Duchene 2017) (voir aussi section 2.3.3.4).

Par ailleurs, la revue systématique de Sumar et McLaren (2011) souligne la difficulté de réduire les inégalités sociales relatives à la supplémentation en acide folique. Dans leur analyse de 12 études portant sur les effets de 5 campagnes d'information (Pays-Bas, Norvège, Israël, Victoria, Australie occidentale), les auteurs recensent 11 résultats sur l'évolution du plus grand écart de connaissance, d'attitude ou de pratique en lien avec l'acide folique entre des groupes de différent niveau d'éducation. Trois résultats montraient une réduction de l'écart, sept montraient une augmentation, et un ne permettait pas de conclure. Par ailleurs, pour les femmes de catégorie socio-économique plus défavorisée, la revue systématique de Stockley et Lund (2008) repère des cas d'études suggérant qu'une sensibilisation axée uniquement sur des ressources imprimées serait moins efficace sur la prise d'acide folique que d'autres approches, notamment celles incluant la délivrance de suppléments d'acide folique gratuits en milieux de soins (cf. détails en Annexe 9).

- **Le rôle spécifique des professionnels de santé**

Un accès facilité à la supplémentation en acide folique dans le cadre des soins pré-conceptionnels délivrés par des professionnels de santé fait l'objet d'une attention particulière dans divers pays à hauts revenus, comme par exemple aux Etats-Unis (Wilkes 2016), au Royaume-Uni (Public Health England 2018), en Australie (Department of Health Aged Care 2020) ou au Canada (Public Health Agency of Canada 2017). En Europe, une analyse comparative des dispositifs de soins préconceptionnels mis en œuvre dans plusieurs pays (Belgique, Danemark, Italie, Pays-Bas, Suède, Royaume-Uni) souligne leur hétérogénéité (Shawe *et al.* 2015).

A l'issue de leur revue systématique, Stockley et Lund (2008) soulignent des conditions nécessaires à la mise en place de soins pré-conceptionnels plus efficaces dans la promotion de la supplémentation en acide folique, tels qu'une formation adéquate des professionnels de santé, le fait que cette activité soit considérée comme une priorité et qu'ils disposent du temps requis pour les pratiquer dans des structures dédiées. Ils soulignent également la nécessité que des interventions soient développées de façon ciblée à l'attention des groupes ayant moins tendance à prendre de l'acide folique et d'adapter les messages aux préoccupations des femmes. Ces conditions sont également soulignées par d'autres auteurs (Shlobin *et al.* 2021; D. Rofail *et al.* 2012; Czeizel, Bártfai et Bánhidly 2011).

- **Situation française et préconisations pour une évaluation socio-économique**

En France, pour rappel, des actions de sensibilisation des femmes et une sensibilisation des professionnels de santé pour les inciter au conseil et à la prescription d'acide folique ont été déployées depuis la fin des années 1990. D'autres mesures (ex. mise sur le marché d'un supplément d'acide folique faisant l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie en 2003, autorisation de prescription par les sages-femmes en 2011, recommandation de consultation pré-conceptionnelle en 2009) ont été mises en place en ce sens (cf. 2.3.1.2). Pour autant, la proportion de femmes suivant les recommandations de supplémentation reste peu élevée. Les facteurs pouvant contribuer à expliquer cette situation (cf. section 5.2.3.4.3) ainsi que les éléments présentés dans cette section suggèrent qu'il existe une marge de progression.

Ainsi, sous réserve de données sur l'efficacité d'interventions de promotion de la supplémentation en acide folique et sous réserve de données applicables à la situation française, il est proposé d'intégrer à l'évaluation socio-économique :

- Un scénario de référence ou *statu quo* qui inclut la poursuite des efforts existants de promotion de la supplémentation en acide folique chez les femmes ayant un projet de grossesse ; l'estimation de l'impact de ce scénario sur la prise d'acide folique pourrait tenir compte de la tendance à la hausse mise en évidence par les ENP depuis 2010, mais également du taux de grossesses non-planifiées pour lesquelles la sensibilisation des femmes reste a priori plus difficile.
- Un scénario alternatif qui inclut un renforcement de la promotion de la supplémentation en acide folique, mobilisant notamment les professionnels de santé, sous réserve d'une formation, de recommandations ou d'outils adaptés à partir d'expériences probantes⁶². La prise en compte de ce scénario nécessite au préalable une revue systématique des données d'efficacité des actions de promotion vis à vis des professionnels de santé.

Cette préconisation rejoint l'un des constats dressés en 2016 dans le rapport d'évaluation du PNNS 3 (2011-2015) selon lequel la prévention du risque de déficit en vitamine B9 par la prescription de suppléments aux femmes ayant un projet de grossesse relevait davantage du système de soins et des professionnels de santé que du PNNS, qui vise le grand public (de Batz, Faucon et Voynet 2016).

5.2.4.3 Enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique

- **Données sur l'efficacité et la réduction des inégalités**

La revue systématique de la littérature réalisée par le groupe d'experts confirme l'efficacité de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique pour prévenir les AFTN (cf. section 3.4).

De façon narrative, des revues de littérature énoncent d'autres avantages de la stratégie d'enrichissement systématique (Shlobin *et al.* 2021; Kancherla 2023; Crider *et al.* 2022; Martinez *et al.* 2023; Czeizel, Bártfai et Bánhidy 2011):

⁶² Ici également, il n'appartient pas ici au groupe d'experts de se prononcer sur les modalités précises d'une telle stratégie, qui devrait alors faire l'objet d'un travail spécifique impliquant les autorités de santé compétentes.

- elle ne nécessite pas de démarche active de changement de comportement par les consommateurs ;
- elle permet de toucher une large proportion de femmes en âge de procréer, y compris celles ne prenant pas de supplément d'acide folique par défaut de connaissances, de conseils, d'accès.

Par ailleurs, la revue systématique de Sumar et McLaren (2011) analyse les écarts d'effets de la politique d'enrichissement mise en œuvre aux Etats-Unis en 1998 sur les apports en vitamine B9, le statut en folate ou les AFTN selon le groupe ethnique ou d'autres indicateurs socio-économiques. Dans leur analyse de 7 études, 2 études indiquent, en valeur absolue, une tendance à la réduction de l'inégalité tandis que 5 études indiquent une tendance à l'accroissement de l'inégalité (cf. Annexe 10). Les auteurs soulignent la complexité de conclure, compte-tenu des différences de contexte, d'indicateurs de résultats de santé, d'indicateurs socio-économiques et de méthodologie entre les études. Pour des raisons analogues, ces résultats sont difficilement comparables à ceux obtenus, dans la même revue, pour des études portant sur les écarts d'effets d'interventions de promotion de la supplémentation en acide folique (cf. 5.2.4.2).

• **Limites de la stratégie d'enrichissement systématique**

Des revues narratives de littérature mentionnent également des précautions et réserves relatives à cette stratégie (Shlobin *et al.* 2021; Kancherla 2023; Czeizel, Bártfai et Bánhid 2011):

- Il est important d'étudier le niveau d'apports en folates et le statut sanguin en folates de la population cible, de sélectionner les aliments vecteurs et la dose d'enrichissement en fonction des habitudes alimentaires afin d'adapter la stratégie aux besoins sans occasionner de dépassement des limites supérieures de sécurité chez les consommateurs ; En effet, dans le cas de l'enrichissement systématique, tous les consommateurs d'aliments « vecteurs », c'est-à-dire dans lesquels sont ajoutés de l'acide folique, y seraient exposés indépendamment de leurs besoins.
- Malgré un enrichissement systématique, certains groupes peuvent ne pas être exposés aux aliments enrichis (p. ex. groupes ne consommant pas ou peu les aliments vecteurs sélectionnés pour l'enrichissement) ;
- Il s'agit d'une option d'action faisant l'objet de controverses (cf. section 5.2.6).

• **Le cas de l'enrichissement volontaire**

La recherche documentaire indique que l'enrichissement de denrées alimentaires en vitamine B9 par les fabricants sur une base volontaire a aussi parfois été étudié. Selon une revue systématique de la littérature internationale, les prévalences de spina bifida étaient plus faibles dans les régions où l'enrichissement en acide folique était obligatoire que dans celles où il était facultatif (Atta *et al.* 2016). Shobin *et al.* (2021) soulignent par ailleurs que l'enrichissement volontaire présente l'inconvénient de reposer sur le libre choix des fabricants d'enrichir ou non les produits alimentaires pour lesquels cette pratique est autorisée.

L'enrichissement volontaire en acide folique est pratiqué en Europe, où l'adjonction de vitamines aux denrées alimentaires et la communication afférente sont possibles et encadrées par la loi (Dessen-Mugniot 2011). Par conséquent, dans le cadre d'une évaluation socio-économique, il apparaît nécessaire de tenir compte des pratiques actuelles d'enrichissement volontaire de denrées alimentaires en vitamine B9 dans le scénario de référence ou *statu quo*.

- **Situation française et préconisations pour une évaluation socio-économique**

Comme dans les autres pays de l'Union européenne, la France n'a pas mis en œuvre de politique d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en prévention des AFTN. L'intérêt potentiel d'une telle stratégie a toutefois déjà fait l'objet de recommandations d'expérimentation par le passé (Afssa 2003; Czernichow *et al.* 2004). Pour rappel, la nécessité de reconsidérer les bénéfices, risques et coûts de cette stratégie a été soulignée par le HCSP et fait l'objet de la présente saisine (Haut Conseil de la Santé Publique 2017).

Dans le cadre d'une évaluation socio-économique, ces éléments, conjugués à l'état des connaissances scientifiques présentées dans ce rapport, justifient d'inclure cette stratégie parmi les stratégies comparées. Selon les conclusions exposées en 5.1 il conviendrait de poursuivre en parallèle la promotion de la supplémentation en acide folique en prévention des AFTN⁶³. En effet, l'intérêt d'une stratégie intégrée et adaptée à chaque contexte, combinant la promotion d'une alimentation naturellement riche en folates, la supplémentation en acide folique ou l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique est évoquée dans plusieurs revues de la littérature en vue d'optimiser la prévention des AFTN par la vitamine B9 (Kancherla 2023; Shlobin *et al.* 2021; Fischer, Stronati et Lanari 2017; Obeid *et al.* 2016; Martinez *et al.* 2023). Par exemple, selon Shlobin *et al.* (2021, p.305, traduction libre), l'enrichissement systématique permettrait de « minimiser les problèmes d'accès, de coût, de connaissance et d'adhésion associés à l'utilisation des suppléments », tandis que la supplémentation réduirait « l'impact d'un apport insuffisant en folate dû à une consommation inadéquate d'aliments enrichis et riches en folates ».

Par ailleurs, compte-tenu des disparités socio-économiques et territoriales d'apports en vitamine B9 actuellement constatées chez les femmes durant la période périconceptionnelle (cf. 5.2.3), l'évaluation devrait tenir compte des possibles différences d'impact de ce scénario, p.ex. selon les régions, l'âge maternel ou encore le niveau d'éducation.

En somme, sous réserve de données sur l'efficacité de stratégies d'enrichissement et sous réserve de données applicables à la situation française (cf. 5.1), il est proposé d'intégrer à l'évaluation socio-économique :

- Un scénario de référence ou *statu quo* qui tient compte des pratiques actuelles d'enrichissement volontaire de denrées alimentaires en acide folique commercialisées en France ;
- Un scénario alternatif d'enrichissement systématique en acide folique de denrées alimentaires de consommation courante en complément des actions préexistantes de promotion de la consommation d'aliments riches en folates et de promotion de la supplémentation (sous réserve des doses d'enrichissement considérées).
- Un autre scénario alternatif d'enrichissement systématique en acide folique de denrées alimentaires de consommation courante en complément d'un renforcement du conseil nutritionnel, de l'information et de la prescription d'acide folique à l'attention des femmes ayant un projet de grossesse (sous réserve des doses d'enrichissement considérées).

⁶³ Selon les vecteurs et doses d'enrichissement testés dans les simulations présentées.

5.2.4.4 Autres options d'action discutées dans la littérature

Deux autres stratégies de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 sont mentionnées dans des revues de littérature narratives identifiées par le groupe d'experts : l'enrichissement de contraceptifs oraux en acide folique et le développement de plantes plus riches en folates. L'Annexe 13 présente quelques éléments d'information sur ces stratégies.

Dans le cadre d'une évaluation socio-économique, le niveau de preuve associé à la stratégie d'enrichissement de contraceptifs oraux étant encore limité, le groupe d'experts ne propose pas de l'inclure dans un scénario. D'autre part, le niveau de preuves limité sur la stratégie de développement de plantes plus riches en folates, son caractère non-opérationnel à ce stade et la disponibilité d'autres options amènent le groupe d'experts à ne pas proposer de l'inclure dans un scénario.

5.2.4.5 Conclusion sur l'identification des options de prévention à comparer dans l'évaluation socio-économique

Sous réserve de disposer de données d'efficacité et applicables à la situation française, il est proposé d'envisager quatre scénarios de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 (voir également le Tableau 35) :

1. **Scénario de référence ou *statu quo*** : poursuite des mesures de sensibilisation des femmes et des professionnels de santé telles qu'actuellement réalisées ; poursuite des initiatives d'enrichissement volontaire telles qu'actuellement pratiquées ;
2. **Scénario alternatif « enrichissement systématique »** : enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en complément du scénario de référence (sous réserve des vecteurs et doses d'acide folique retenues);
3. **Scénario alternatif « conseil et prescription renforcés »** : renforcement du conseil nutritionnel, de l'information et la prescription d'acide folique mobilisant les professionnels de santé en complément du scénario de référence ;
4. **Scénario alternatif « combiné »** : combinaison du scénario « enrichissement systématique » et du scénario « conseil et prescription renforcés » .

L'évaluation socio-économique doit permettre d'étudier la capacité de chaque scénario à réduire les disparités socio-économiques et territoriales mises en lumière dans la section 5.2.3.

Tableau 35: Proposition d'inclusion de différentes options de prévention des AFTN dans des scénarios en vue d'une évaluation socio-économique en France

				Proposition de scénarios en vue d'une évaluation socio-économique*			
Options de prévention identifiées	Type de stratégie	Public cible ou exposé	Actions en cours	Scénario de référence ou <i>statu quo</i>	Scénario alternatif enrichissement systématique	Scénario alternatif conseil et prescription renforcés	Combinaison des scénarios alternatifs
Promotion des apports alimentaires en folates	Information	Femmes ayant un projet de grossesse	Oui	Poursuite des initiatives actuelles	Poursuite des initiatives actuelles <i>(sous réserve des modalités d'enrichissement systématique)</i>	Renforcement	Renforcement <i>(sous réserve des modalités d'enrichissement systématique)</i>
Promotion de la supplémentation en acide folique avant la conception	Sensibilisation des femmes		Information				
	Sensibilisation des professionnels	Information / formation	Professionnels de santé				
Enrichissement de denrées alimentaires en acide folique	Enrichissement volontaire	Réglementation, Initiatives des acteurs économiques	Consommateurs	Oui	Poursuite des pratiques actuelles	Poursuite des pratiques actuelles	Poursuite des pratiques actuelles
	Enrichissement systématique	Réglementation, obligation de mise en œuvre par les acteurs économiques		Non	Non	Oui	Non

* L'évaluation socio-économique devrait permettre d'étudier la capacité de chaque scénario à réduire les disparités socio-économiques et territoriales mises en lumière dans la section 5.2.3

5.2.5 Faisabilité d'une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique

La présente section étudie en tant que telle la faisabilité d'une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique. Elle rappelle les objectifs et le cadre méthodologique (5.2.5.1), puis présente les enjeux relatifs à l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN (5.2.5.2) et à l'évaluation socio-économique d'options de prévention primaire des AFTN (5.2.5.3).

5.2.5.1 Objectifs et cadre de l'étude de faisabilité

L'évaluation socio-économique d'une stratégie de santé (i.e. ici la prévention des AFTN par l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique) propose d'analyser les impacts ou conséquences (positives ou négatives) de cette stratégie en regard des coûts que sa mise en œuvre engendre ou permet d'économiser comparativement à d'autres situations (i.e. le *statu quo* ou autres scénarios).

Une telle évaluation implique :

- D'une part, de réaliser une évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN en France, c'est-à-dire d'apprécier les coûts liés à la prise en charge d'une AFTN et à la perte de qualité de vie ou d'années de vie qui y est associée. Cette appréciation est utile en vue de valoriser par la suite les bénéfices de différentes stratégies d'intervention visant à éviter la survenue de cas d'AFTN, en soutien à une prise de décision (Lévy *et al.* 1977). La faisabilité d'une telle évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN sera analysée dans la section 5.2.5.2.
- D'autre part, de réaliser une évaluation socio-économique d'une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires, en comparaison à d'autres stratégies, ce qui suppose de mesurer les coûts de mise en œuvre ainsi que les conséquences de ces différentes stratégies. La faisabilité d'une telle évaluation socio-économique sera analysée dans la section 5.2.5.3.

5.2.5.2 Evaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN⁶⁴

5.2.5.2.1 *Choix structurants pour étudier la faisabilité de cette évaluation*

Il est proposé d'évaluer le fardeau sanitaire des AFTN par l'approche du coût de la maladie, incluant les soins mis en œuvre pour la prendre en charge (coûts directs⁶⁵) et les pertes dues à la maladie (coûts indirects⁶⁶ et intangibles⁶⁷). Cette approche n'implique pas nécessairement

⁶⁴ Cette section prend appui sur le Référentiel Méthodologique d'évaluation économique du fardeau sanitaire dans les travaux de l'Anses - Version validée par le CES ASE le 11/1/24.

⁶⁵ Les coûts directs sont ici entendus comme renvoyant aux ressources consommées (en biens, en services, en temps) au cours de la maladie, incluant les coûts médicaux (hospitalisations, soins à domicile, soins en ambulatoire) et non-médicaux (temps passé par les aidants, transports non-sanitaires pour se rendre sur les lieux de soins, services sociaux, services médico-sociaux, dépenses supplémentaires, aménagement du logement, dépenses juridiques, frais d'obsèques).

⁶⁶ Les coûts indirects sont ici entendus comme renvoyant à la perte de productivité des individus ou de leurs aidants du fait de la maladie (absentéisme), aux pertes de revenus liés à la maladie, au temps perdu (en terme d'opportunité) à consacrer à d'autres activités.

⁶⁷ Les coûts intangibles mesurent la valeur de la perte de qualité de vie et/ou des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré causés par la maladie.

une valorisation monétaire mais peut aussi identifier et décrire des conséquences intangibles (p.ex. en termes de perte de bien-être) pour les personnes concernées (Lévy *et al.* 1977).

Le coût de la maladie s'entend ici dans une perspective de la société, tenant compte de chacun des points de vue des acteurs supportant le fardeau (du fait des effets sanitaires subis ou du financement des coûts associés).

L'étude de faisabilité ici présentée s'appuie sur une recension de la littérature internationale et une analyse spécifique à la situation française. Elle ne vise pas à présenter les résultats des études recensées mais à porter un regard méthodologique sur l'évaluation socio-économique susceptible d'être réalisée dans le cas de la France.

5.2.5.2.2 Analyse de la littérature internationale

La recension de la littérature vise à identifier d'éventuelles publications françaises sur l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire associé aux AFTN. Elle vise aussi à identifier des études issues d'autres pays susceptibles d'apporter un éclairage utile à la réalisation d'une telle évaluation en France.

En effet, la description des AFTN figurant dans ces évaluations (histoire naturelle de la maladie, comorbidités et troubles associés, etc.) peut être utile et transposable d'un pays à l'autre. En revanche, les conditions de prise en charge de la maladie et leur valorisation monétaire sont propres à chaque pays (selon l'organisation du système de soins, le niveau de ressources, etc.) et ne seront donc pas nécessairement comparables à la situation française.

La recherche documentaire initialement réalisée (2008-2023, pays à IDH très élevé, cf. section 5.2.2) a permis de recenser 16 études sur le sujet et une revue systématique de littérature.

• Revue systématique de la littérature

La revue systématique de Yi *et al.* (2011) propose une description sommaire des deux formes les plus fréquentes d'AFTN ciblées par la prévention primaire par la vitamine B9, à savoir l'anencéphalie et le spina bifida. Pour mettre en perspective les enjeux de l'évaluation socio-économique, les auteurs indiquent que (voir également la section 1.2.1 et la figure 1 du présent rapport pour des précisions sur les différents types d'AFTN) :

- L'anencéphalie résulte d'une anomalie de fermeture du tube neural antérieur (crânien). C'est une anomalie létale avant ou au moment de la naissance, ou quelques jours après.
- Le spina bifida résulte d'une anomalie de fermeture du tube neural postérieur (caudal) ; les enfants atteints par cette anomalie ont une forte probabilité de handicap tout au long de leur vie (ex. hydrocéphalie, vessie neurologique, atteinte rénale, complications orthopédiques, conséquences psychosociales). Avec les progrès médicaux, 90 % des enfants nés avec un spina bifida survivent jusqu'à l'âge adulte et leur espérance de vie est en augmentation.
- La plupart des cas d'anencéphalie et de spina bifida sont détectables par des méthodes de dépistage prénatal au deuxième trimestre de grossesse et par échographie fœtale. Par conséquent, le diagnostic est susceptible de placer les parents dans une situation de détresse psychologique face à une éventuelle interruption médicale de grossesse, une mortinaissance, ou aux enjeux émotionnels et financiers liés à la prise en charge d'un enfant atteint d'une AFTN.

Dans leur revue, Yi *et al.* (2011) ont identifié 12 études états-unienne, une étude canadienne et une étude espagnole sur l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire associé à ces anomalies. Ils jugent la qualité des études globalement faible de par l'étendue limitée des coûts pris en compte et le manque d'analyses de sensibilité. Ils soulignent toutefois la cohérence

des résultats mettant en évidence des coûts médicaux directs à vie importants pour les patients. A des fins d'éclairage méthodologique, voici quelques constats-clés relatifs aux catégories de coûts documentés dans ces études:

- Les coûts médicaux directs sont documentés dans la plupart des études (10), la majorité étant liés aux soins hospitaliers, au traitement (notamment chirurgical) au moment du diagnostic initial dans l'enfance puis aux comorbidités à l'âge adulte ;
- Les coûts directs non-médicaux sont moins souvent pris en compte, et peuvent porter sur des services éducatifs adaptés (2 études), des services médico-sociaux (2 études) et le coût du temps passé par les aidants (2 études) ;
- Les coûts indirects ou intangibles sont rarement abordés (2 études) et, lorsqu'ils le sont, s'avèrent très élevés sur la vie entière pour les patients, en raison de la morbidité accrue et du décès prématuré associés aux AFTN.

• **Autres études recensées**

Un tableau de présentation synthétique des 16 études recensées lors de la recherche documentaire figure en Annexe 14. Y figurent 12 études états-uniennes, 2 études allemandes, une étude italienne et une étude saoudienne. Aucune étude française n'a été identifiée.

Comme l'indique l'Annexe 14, certaines de ces études sont susceptibles de présenter un intérêt compte-tenu de la description détaillée qu'elles proposent des besoins de santé associés aux AFTN à différents âges de la vie et, en corollaire, de la fréquence de diagnostic ou de recours à des soins (urgences, hospitalisation, consultations, soins à domicile, etc.) de différentes natures (urologie, affections secondaires, assistance technologique à la mobilité, etc.).

A titre indicatif, voici les méthodes et principaux résultats de deux études européennes recensées:

- En Italie, une étude observationnelle rétrospective multicentrique sur 12 mois (2008) a permis d'estimer le coût total moyen par an (11 351 €) de la prise en charge de patients avec spina bifida en centre de soins spécialisés (n=128, âgés de 0 à 29 ans). Cette estimation était basée sur une étude de coûts directs (ex. matériel, examen, hospitalisation), indirects (ex. absentéisme au travail...), et une stratification selon le type de pathologie, la sévérité des handicaps et l'âge des patients. Les analyses montrent notamment que le coût moyen annuel est relativement plus élevé pour les patients les plus jeunes (0-4 ans) et ceux en incapacité de marcher. En proportion relative, les postes de coûts moyens les plus importants correspondaient aux dispositifs d'assistance (37,9%) et à l'absentéisme au travail (incluant les aidants) (39,8%) (Colombo *et al.* 2013).
- En Allemagne, une étude rétrospective transversale de données d'assurance maladie (2006-2009) a permis d'estimer les coûts médicaux directs moyens annuels (4532 €) de 3952 personnes avec spina bifida en se basant sur une estimation des surcoûts (en comparaison à des dépenses moyennes) relatifs aux soins ambulatoires et hospitaliers, de réadaptation, de traitements et aides médicales, de médicaments et soins de longue durée. Des informations sur les congés de maladie ont aussi été collectées. Les analyses par classes d'âge réalisées indiquent des coûts médicaux moyens relativement plus élevés pour les patients âgés de moins de 10 ans. Dans les deux premières années de vie, les coûts d'hospitalisation représentaient 78% de ces coûts. Pour les patients âgés de 2 à 10 ans, ce sont les dépenses d'aides médicales qui représentaient le premier poste de coûts (61%). Celles-ci diminuaient relativement

par la suite lors de l'avancée en âge, tandis que la proportion relative des coûts liés aux soins ambulatoires et aux médicaments augmentait (Bowles *et al.* 2014).

Comme dans la revue de Yi *et al.* (2011), l'aperçu des études recensées (Annexe 14) confirme que les évaluations publiées se sont essentiellement concentrées sur l'étude des coûts directs médicaux pour les patients avec spina bifida et très peu ou pas sur d'autres types de coûts, p.ex. associés aux interruptions médicales de grossesses, aux coûts indirects ou intangibles des AFTN.

Le cas échéant, la transposabilité de certaines données ou méthodes issues de ces évaluations au contexte français devrait être discutée sur la base de dires d'experts ayant une pratique clinique ou épidémiologique en lien avec les AFTN en France.

5.2.5.2.3 Etude de la faisabilité de l'évaluation en France

Aucune évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN en France n'ayant été identifiée, une démarche exploratoire d'identification de données susceptibles d'être utilisées en vue d'une telle évaluation est ici proposée. Elle repose sur deux approches : une approche théorique, qui consiste à estimer les coûts à partir de l'histoire naturelle de la maladie et le parcours des patients, et une approche empirique, qui consiste à estimer les coûts à partir des données de consommation et d'accès effectif aux soins et services. Pour chacune d'elles, les sources de données qui ont été identifiées à partir de la recherche documentaire et des auditions de spécialistes⁶⁸ sont présentées.

Pour ces deux approches, il est ici proposé :

- De considérer une population d'analyse regroupant l'ensemble des cas d'AFTN dont la sensibilité aux folates est clairement reconnue. Ils incluent l'anencéphalie, l'encéphalocèle et l'ensemble des dysraphismes dits « ouverts » au niveau rachidien⁶⁹ (cf. classification en Annexe 15). Compte-tenu de l'impact potentiel de ces pathologies sur l'autonomie, il est proposé que les aidants naturels soient également pris en compte ;
- D'adopter une perspective sociétale, conformément aux standards méthodologiques et notamment puisque les bénéfiques (pour les familles concernées en cas d'AFTN évités) et les coûts des options d'action (dont l'enrichissement systématique de denrées alimentaires pour tous les consommateurs) sont susceptibles de toucher des populations différentes ;
- De considérer un horizon temporel correspondant à la vie entière des personnes touchées par une AFTN, compte-tenu du caractère chronique de leur pathologie et en vue d'analyser la pertinence d'une politique de prévention (coûts évités).

• Approche théorique

La reconstitution théorique du parcours de santé d'un patient avec une AFTN repose sur une description des évolutions possibles du patient dans la pathologie en représentant, au moyen d'un arbre de décision, la succession des différents états dans lesquels peuvent se trouver les

⁶⁸ Professeur Jean-Marie Jouannic, Centre de Référence Maladies Rares Spin@ à l'Hôpital Armand Trousseau APHP ; Docteur Emmanuelle Samson, médecin chargée de coordination au Centre de Référence Maladies Rares, CHU Pontchaillou de Rennes.

⁶⁹ Il a été indiqué, lors des auditions, que cette classification allait prochainement évoluer sans remettre toutefois en question l'identification de ces catégories d'AFTN comme sensibles à la prévention par la vitamine B9.

patients et dans quelles proportions. Les coûts directs, indirects et intangibles correspondant à chacun de ces états sont ensuite estimés. Ce travail permet *in fine* d'estimer le coût moyen d'une AFTN par patient.

Le Tableau 36 ci-dessous présente les sources de données potentielles et déjà identifiées (non explorées en détail dans le cadre de cette étude de faisabilité).

Tableau 36: Données nécessaires et disponibles / potentielles en vue d'estimer le fardeau sanitaire des AFTN selon une approche théorique

Données nécessaires	Sources de données potentielles et données déjà identifiées
Pour construire un arbre de décision retraçant l'histoire naturelle de la maladie	
Recenser les états de santé (stades de gravité possibles au cours de la maladie)	Contexte périnatal : indicateurs de surveillance épidémiologiques des anomalies congénitales (7 registres en France, Santé Publique France/ Eurocat) : <ul style="list-style-type: none"> – Définition de cas (spina bifida, anencéphalie, encéphalocèle) – Issues des grossesses : proportions d'interruptions médicales de grossesse (IMG), mortinaissances, naissances vivantes
Estimer la répartition des personnes dans les différents états (probabilités de transition)	Contexte postnatal : pas de sources de données précises identifiées <u>Difficultés d'estimer théoriquement la répartition des personnes selon différents états du fait :</u> <ul style="list-style-type: none"> – De la sévérité variable de l'atteinte des patients – De la diversité de troubles associés aux AFTN – Du caractère chronique de la pathologie – De la « perte de vue » fréquente des patients au moment de la transition de l'adolescence à l'âge adulte
Estimer le temps passé par les malades dans chaque état de santé	<u>Pistes :</u> Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) ciblant les dysraphismes / spina bifida : période périnatale, médecine physique et réadaptation, troubles urologiques, handicap intestinal Avis d'experts (Centres de référence des Maladies Rares) Littérature scientifique internationale (cf. 5.2.5.2.2)
Pour attribuer un coût à chaque état de santé	
Coûts directs : décrire et valoriser la prise en charge thérapeutique pour chaque état de santé	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) ciblant les dysraphismes Avis d'experts (Centres de référence des Maladies Rares) Sources de données à identifier pour valoriser les coûts (en €, tarifs Assurance Maladie)
Coûts indirects : décrire et valoriser les pertes de revenu, de productivité et de temps des	Pas de sources de données précises identifiées Enquête <i>ad hoc</i> ?

personnes touchées et de leurs aidants	Sources de données à identifier pour valoriser les coûts (en €, par ex. le coût du salaire moyen)
Coûts intangibles : décrire l'impact de la maladie sur la mortalité et la qualité de vie	<p>Pas d'exemple recensé dans la littérature spécifique à l'évaluation socio-économique du fardeau des AFTN ; références dans les évaluations socio-économiques de stratégies de prévention des AFTN :</p> <p>Poids des QALY : voir p.ex. Jentink <i>et al.</i> (2008)</p> <p>Poids des DALY : voir p.ex. Dalziel <i>et al.</i> (2010)</p> <p>En cas de valorisation (en €), se reporter à des sources sur la valeur de la vie statistique (VVS)</p>
Pour porter le coût moyen à l'échelle de la population	
Incidence de la maladie en France	<p>Système de surveillance épidémiologiques des anomalies congénitales (7 registres en France, Santé Publique France / Eurocat)</p> <p>Selon Peyronnet <i>et al.</i> (2016), le nombre d'enfants spina bifida nés vivants par an en France allait de 113 (2009) à 131 (2013) et était globalement stable sur la période d'étude (analyse de données du programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI).</p>

QALY : quality adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité de vie)

DALY : disability-adjusted life year (année de vie corrigée de l'incapacité)

Le principal avantage de cette approche est qu'elle ne requiert pas de données de coûts sur la population de patients concernés par une AFTN. Elle implique néanmoins de bien connaître l'histoire naturelle de la pathologie, que celle-ci ne soit pas trop complexe, sensible aux comorbidités et sujette à de multiples modalités de prise en charge.

Cette approche n'est donc pas évidente à appliquer au cas du spina bifida car, selon les experts auditionnés et les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) pour la prise en charge des dysraphismes, (i) l'atteinte des patients est de sévérité variable, (ii) les troubles associés aux AFTN divers, et (iii) les modalités de prise en charge impliquent une diversité de professionnels des secteurs médical⁷⁰, paramédical⁷¹ et social⁷² intervenant en centres hospitaliers, centres de rééducation, activité libérale, structures éducatives, médico-sociales et sociales⁷³.

Selon les experts auditionnés, le parcours de santé des enfants et adolescents concernés par une AFTN donne généralement lieu à un suivi rapproché en Centres de Référence. La description d'un « parcours type » pourrait donc être soumise à l'avis d'experts, sous réserve

⁷⁰ Incluant le médecin traitant, gynécologue obstétricien, sage-femme, radiologue (pédiatre et adulte), neurochirurgien (enfant / adulte), chirurgiens viscéral et orthopédiques pédiatriques, MPR pédiatrique et adulte, urologue, neuropédiatre, gastro-entérologue (pédiatre et adulte), algologue, anesthésiste, dermatologue, ophtalmologue, neuro-sexologue, etc.

⁷¹ Incluant les infirmiers diplômés d'Etat (IDE) hospitalier et libéral, kinésithérapeute (hospitalier, libéral et au sein d'une structure médicosociale) ergothérapeute, neuropsychologue, psychologue, psychomotricien, diététicien, podo-orthésistes, orthoprothésiste, etc.

⁷² Incluant l'assistant social, l'ambulancier, etc.

⁷³ Incluant les Centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP)/ Service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) / Institut médico-éducatif (IME) / Institut d'éducation motrice (IEM) / Établissements et Services pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés (EEAP) / Services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) / Services Polyvalents d'Aide et de Soins A Domicile (SPASAD) / Service d'accompagnement médico-social pour personnes adultes handicapées (SAMSAH)

de documenter les incertitudes (cf. à titre indicatif, un exemple de modalités de prise en charge de patients porteurs d'un dysraphisme ouvert présenté en Annexe 16).

Par ailleurs, la même approche théorique serait plus difficile à répliquer pour les patients à l'âge adulte, dont le parcours de santé est en pratique moins balisé et l'accès aux soins spécialisés inégal sur le territoire. En effet, les experts auditionnés soulignent une perte de contact fréquente des Centres de Référence avec les patients lors de la transition de l'adolescence à l'âge adulte. Il est donc plus complexe de reconstituer le parcours de santé à l'âge adulte.

• Approche empirique

La seconde approche, empirique, consiste à recenser les cas d'AFTN dans les bases de données de santé et à documenter les coûts (directs, indirects, intangibles) qui y sont associés, le cas échéant en comparaison à des individus au profil similaire mais sans AFTN. Cette approche vise en principe l'ensemble de la population concernée ou un échantillon représentatif afin d'aboutir à des estimations moyennes au plus près de la réalité.

Le Tableau 37 ci-dessous présente les sources de données potentielles et déjà identifiées (non explorées en détail dans le cadre de cette étude de faisabilité) selon une approche empirique.

Tableau 37: Données nécessaires et disponibles / potentielles en vue d'estimer le fardeau sanitaire des AFTN selon une approche empirique

Données nécessaires	Sources de données potentielles et données déjà identifiées
Description des nouveaux cas d'AFTN observés en France (cas incidents)	<p>Système de surveillance épidémiologiques des anomalies congénitales (7 registres en France, Santé Publique France/ Eurocat)</p> <p>Selon Peyronnet <i>et al.</i> (2016), le nombre d'enfants spina bifida nés vivants par an en France allait de 113 (2009) à 131 (2013) et était globalement stable sur la période d'étude (analyse de données du programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI).</p>
Eléments de description empirique de la prise en charge médicale et médico-sociale des personnes (pour évaluer les coûts directs)	<p>Sources de données complémentaires pour les soins hospitaliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Banque de Données Nationales des Maladies Rares (BNDMR) : application BaMaRa (toutes les activités ne sont pas codées) (DGOS-Mission Maladies Rares et Cellule Opérationnelle Bndmr 2022) – Données du Programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI <p>Pour les soins de ville (libéral), soins médico-sociaux et prestations sociales : incertitudes sur la codification précise des activités en lien avec une AFTN</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Piste</i> : système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram)
Eléments de description empirique des arrêts de travail (pour évaluer les coûts indirects)	<p>Pas de sources de données identifiées</p> <p>Enquête <i>ad hoc</i> ?</p>

Eléments de description empirique de la qualité de vie (pour évaluer les coûts intangibles)	Pas de sources de données identifiées
---	---------------------------------------

Cette approche empirique implique nécessairement de disposer de données détaillées, notamment quant à l'incidence des cas d'AFTN. A cet égard, Santé Publique France documente l'évolution des prévalences par zone de registre de surveillance en France (cf. section 2). Par ailleurs, comme cela a déjà été fait, les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pourraient être utilisées pour documenter le nombre d'enfants avec spina bifida nés vivants par an en France (Peyronnet *et al.* 2016). Par ailleurs, les explorations documentaires et auditions ont permis d'identifier deux bases de données pouvant permettre de renseigner la consommation de soins hospitaliers associés aux AFTN : la Banque Nationale des Données Maladies Rares (BNDMR, application BaMaRa) et les données d'activités des établissements hospitaliers (base PMSI). La BNDMR est dédiée aux Centres de référence maladies rares mais ne renseigne pas toutes les activités hospitalières, certaines étant déjà codées par ailleurs. De plus elle s'applique davantage aux enfants qu'aux adultes, ces derniers étant peu suivis en Centre de Référence. Il convient aussi de préciser qu'elle n'est pas remplie par les centres de compétences « maladies rares » en région. Quant au PMSI, il conviendrait d'explorer plus précisément les pratiques de codage diagnostic permettant d'identifier les patients avec AFTN dans cette base et le type de dysraphisme⁷⁴.

Au-delà des soins hospitaliers, cette approche empirique implique d'accéder à des données relatives aux autres coûts, notamment les soins de ville et les services médico-sociaux qui ne sont pas documentés dans BaMaRa⁷⁵ ou le PMSI. Les possibilités et les limites associées à la mobilisation du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram) (seul ou en lien avec d'autres bases du Système National des Données de Santé (SNDS)⁷⁶) pour identifier et quantifier les soins et services consommés par des patients avec AFTN devraient spécifiquement être étudiées.

Sous réserve d'accéder aux données de consommation ou de remboursement et qu'un codage des activités permette d'identifier les patients avec AFTN, cette approche empirique présenterait l'intérêt de tenir compte de l'hétérogénéité des situations des patients et de refléter les pratiques réelles de leur prise en charge. Les bases de données évoquées ou le codage des activités sont toutefois susceptibles de ne pas être exhaustifs.

Aussi, d'autres coûts importants associés aux AFTN qu'il est difficile ou peu fréquent de refléter quantitativement et monétairement dans une évaluation socio-économique du fardeau sanitaire ont été mentionnés lors des auditions. Il s'agit par exemple de l'impact émotionnel, psychosocial et social d'une interruption médicale de grossesse pour les parents ; des conséquences sociales éventuelles de la pathologie chez les personnes concernées en

⁷⁴ La [Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes](#) (CIM-10) à l'usage du PMSI en France propose une typologie détaillée d'états associés au Spina bifida (Q05-0 à Q05-9). Son usage en pratique reste toutefois à préciser.

⁷⁵ A titre illustratif, le Dr Emmanuelle Samson souligne l'importance de prendre en compte la compensation du handicap sollicitée auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) (adaptation de domicile, aide au financement de matériel approprié pouvant inclure p.ex. l'adaptation d'une salle de bains, l'achat d'un véhicule adapté pour un fauteuil roulant électrique, l'adaptation du poste de travail pour des patients en situation de handicap). Elle souligne que les besoins d'appareillage et les aides techniques sont renouvelés régulièrement comme les chaussures orthopédiques, changées tous les six mois chez l'enfant jusqu'à 18 ans et tous les ans ensuite (p.ex. coût d'une chaussure orthopédique estimé à 800 euros).

⁷⁶ Par exemple par des méthodes d'appariement ou de chaînage de données reposant sur des algorithmes.

termes d'accès au sport, aux loisirs ou de chance de poursuite des études ; de l'impact chez les aidants naturels en termes de temps d'accompagnement ou de perte de productivité. Ces enjeux sont par ailleurs documentés dans la littérature scientifique (Diana Rofail *et al.* 2013; Shields, Taylor et Dodd 2008; Lindquist *et al.* 2022).

Lors de son audition, le Dr Samson a par ailleurs signalé que la surcharge actuelle des établissements médico-sociaux en France peut potentiellement amener à maintenir les patients avec AFTN dans le format de suivi hospitalier pour une prise en charge optimale, par exemple en hospitalisation de jour, une fois par semaine, pendant deux à trois ans, alors qu'ils sont en attente de prise en charge en Service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Les implications de cette situation pourraient être plus précisément étudiées et, le cas échéant, prises en compte dans l'évaluation socio-économique.

5.2.5.2.4 Conclusion sur la faisabilité d'une évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN en France

Aucune publication scientifique sur l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN en France n'a été identifiée. La démarche exploratoire visant à identifier des données susceptibles d'être utilisées en vue d'une telle évaluation permet de conclure à la faisabilité d'une telle évaluation en France, sous réserve des données effectivement disponibles. Les incertitudes associées devront être explorées.

Les deux approches explorées (théorique et empirique) présentent chacune des avantages et inconvénients. Elles pourraient être combinées. En premier lieu, l'approche théorique permettrait d'identifier, sur avis d'experts et à l'aide de la littérature médicale et scientifique, la diversité d'états de santé dans lesquels peuvent se trouver les patients souffrant d'une AFTN et leur entourage ainsi que la diversité de coûts associés. En second lieu, l'approche empirique amènerait à explorer l'ensemble des bases de données pouvant contribuer à documenter, ces différents coûts à l'échelle de la population.

Selon la littérature internationale et l'analyse de la situation française, il est probable que certains coûts (notamment sociaux, psychosociaux et financiers pour les patients et leur famille) ne pourront être quantifiés et/ou monétarisés. Dans ce cas et compte-tenu de leur importance, il apparaît nécessaire de les analyser d'une autre manière (descriptive / qualitative) afin de garantir la pertinence de l'évaluation.

5.2.5.3 Evaluation socio-économique d'options de prévention primaire des AFTN

5.2.5.3.1 Standards méthodologiques de l'évaluation

Une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique pour prévenir des AFTN doit reposer sur des choix méthodologiques structurants inhérents à l'évaluation socio-économique d'options d'action en santé (Haute Autorité de Santé 2020):

- La définition de la population sur laquelle porte l'évaluation doit inclure tous les individus susceptibles d'être affectés par l'intervention (ou les situations auxquelles elle est comparée) de manière directe ou indirecte, avec d'éventuelles analyses par sous-groupes spécifiques, notamment en cas d'enjeu de réduction d'inégalités de santé.
- L'ensemble des comparateurs pertinents de la stratégie évaluée (i.e. le *statu quo* ou d'autres stratégies) doivent être considérés. Cette sélection doit être justifiée.
- L'évaluation doit tenir compte de l'ensemble des conséquences des interventions sous étude dans la population d'analyse, y compris les effets indésirables. L'estimation de

ces conséquences peut se présenter sous la forme de données quantitatives ou qualitatives, selon l'objectif et les données disponibles.

- L'évaluation du coût total de la mise en œuvre d'une intervention implique l'identification, la mesure et la valorisation des ressources affectées par l'intervention. Le périmètre des coûts dépend de la perspective d'évaluation retenue (p.ex. pour la société dans son ensemble ou restreinte au système de santé).
- La réalisation de l'évaluation implique d'être en mesure d'accéder aux données requises et de mobiliser avec rigueur des techniques éprouvées, en faisant état de leurs limites et des incertitudes qui en découlent.
- La méthode d'évaluation retenue dépend des critères d'évaluation des résultats de santé retenus dans l'analyse : une analyse coût-efficacité (ACE) retiendrait un critère clinique pour évaluer les résultats de santé, tels que le nombre de cas d'AFTN évités ou le nombre d'années de vie gagnées ; une analyse coût-utilité (ACU) retiendrait le critère d'année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) ; une analyse coût-bénéfice (ACB), moins fréquente dans le domaine de la santé, évaluerait les résultats de santé au moyen d'unités monétaires.

A la lumière de ces éléments, l'étude de la faisabilité d'une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique est ici présentée en deux temps :

- Une revue de la littérature permettant de tirer enseignements des évaluations socio-économiques réalisées dans d'autres pays ;
- Une discussion sur la faisabilité d'une évaluation socio-économique de l'enrichissement systématique en comparaison à d'autres options dans le contexte français.

Important, pour rappel : aucune étude réalisée dans un autre pays ne peut permettre de documenter l'efficacité d'une stratégie française d'enrichissement, pour l'une ou l'autre de ces raisons :

- si la méthodologie de l'étude en question est jugée non valide au regard des standards méthodologiques des institutions ou agences d'évaluation françaises, tels que ceux de la HAS ou de France Stratégie (choix des comparateurs, sources des données, critères d'efficacité retenus, exploration de l'incertitude),
- parce que la comparabilité de la population étudiée à la population française n'est pas assurée (en particulier en termes d'accès aux soins, de démographie, de taux de naissance non planifiée)
- ou encore parce que la transposabilité des coûts étudiés à la situation française n'est pas vérifiée.

5.2.5.3.2 *Analyse de la littérature internationale*

La recherche documentaire initialement réalisée (cf. section 5.2.2) a permis de recenser huit évaluations socio-économiques d'actions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 ainsi que deux revues systématiques de la littérature. La méthode générale de ces études est présentée ci-dessous, ainsi que les principaux résultats et principaux enjeux méthodologiques qu'elles soulèvent.

- **Types d'évaluations et résultats de santé étudiés**

Les huit études recensées ont fait l'objet d'une extraction de données dans le tableau présenté en Annexe 17.

Deux évaluations socio-économiques *ex post* de type coût-efficacité ou coût-utilité portent sur la prévention des AFTN aux Etats-Unis au moyen d'un enrichissement de produits céréaliers à hauteur de 140 µg d'acide folique / 100 g de céréales obligatoire depuis 1998 (Bentley *et al.* 2009; Grosse *et al.* 2016).

Dans une troisième étude réalisée au Chili, où une décision d'application d'un enrichissement systématique de la farine de blé panifiable en acide folique a été prise depuis 2001 (2,2 mg/kg, équivalent à un apport moyen de 400 µg/j via la consommation de pain), Hertrampf et Cortés (2008) évaluent les ratios coût-efficacité et coût-utilité *ex post* associés à cette intervention.

Une quatrième étude, seule étude européenne recensée, propose une évaluation coût-efficacité et coût-utilité *ex ante* d'une stratégie d'enrichissement de certains aliments en acide folique (140 µg/100g de farine) aux Pays-Bas, en comparaison au *statu quo* (Jentink *et al.* 2008).

Trois autres études portent sur les expériences australiennes et néozélandaises. En Australie, depuis 2009, l'enrichissement systématique de la farine de blé panifiable en acide folique (2 à 3 mg / kg) a été rendu obligatoire en complément d'interventions existantes. En Nouvelle-Zélande, un enrichissement similaire est entré en vigueur en août 2023 (New Zealand Ministry for Primary Industries 2023). Parmi ces trois études figurent deux évaluations économiques *ex ante* (Dalziel, Segal et Katz 2010; Rabovskaja, Parkinson et Goodall 2013). La troisième étude, plus récente, est une analyse coût-efficacité et coût-utilité *ex post* de la stratégie d'enrichissement obligatoire mise en œuvre en Australie (Saing *et al.* 2019).

Enfin, une dernière étude évalue de façon *ex post* la réduction des coûts médicaux associés à une intervention ciblée mise en œuvre dans la ville de Sakado au Japon à partir de 2006 (n=1001 participants). L'intervention a consisté en des séances de sensibilisation, la remise d'une information individualisée sur la susceptibilité génétique des participants à la déficience en folates, et la mise à disposition d'aliments enrichis (pain, riz). L'intervention s'est inscrite dans le cadre d'un projet de sensibilisation plus large à une alimentation riche en folates à l'échelle de la ville via des conseillers nutritionnels intervenant dans divers milieux de vie (Kagawa *et al.* 2017).

- **Discussion des principaux résultats**

Les principales caractéristiques des études analysées et leurs résultats sont résumés dans le Tableau 38. Il montre que la plupart des études concluent à l'intérêt de l'enrichissement systématique en acide folique de farines de céréales en comparaison aux pratiques existantes (promotion de la supplémentation et, parfois, enrichissement volontaire). La plupart du temps, les ratios coût-efficacité et coût-utilité indiquent que cette intervention est *dominante* (c'est-à-dire plus efficace pour réduire la prévalence des AFTN et moins coûteuse que le *statu quo*) ou sont inférieurs au seuil de coût-efficacité généralement admis dans les pays comparables à la France⁷⁷. Ces ratios varient cependant beaucoup selon les pays, les études, le moment de l'évaluation (*ex ante* ou *ex post*) et les analyses de sensibilité.

⁷⁷ Par exemple, au Royaume-Uni le seuil de coût-efficacité de 20 000 £ / QALY (équivalent aujourd'hui à ~ 23 000 €, 25 000 US\$, 39 000 AU\$ ou 42 000 NZ\$) est utilisé dans les recommandations NICE en matière d'évaluation socio-économique des interventions de santé (National Institute for Health Care Excellence 2014).

Aux Etats-Unis, l'évaluation *ex post* de Bentley *et al.* (2009) estime que la stratégie « enrichissement systématique » est dominante (182 cas d'AFTN évités / an, 3436 QALY gagnées, \$33,7 millions de coûts évités). Leur modélisation estime par ailleurs que les baisses d'incidence annuelle d'AFTN étaient en moyenne relativement plus importantes chez les femmes hispaniques, moins importantes chez les femmes afro-américaines, et de niveau intermédiaire chez les femmes caucasiennes. Grosse *et al.* (2016), toujours dans une perspective *ex post*, estiment également que cette stratégie est dominante (767 cas de spina bifida évités / an, \$603 millions de coûts nets évités en incluant l'aide familiale).

Au Chili, Hertrampf et Cortés (2008) estiment, au moyen d'une étude *ex post*, que la stratégie « enrichissement systématique » permet une baisse de 43% des AFTN, liée à la forte prévalence de ces troubles avant la mise en place de la stratégie d'enrichissement. Ils estiment que cette stratégie est dominante (I\$ 1,8 million d'économies nettes). Les ratios coût-efficacité associés à cette stratégie d'enrichissement (excluant les coûts évités) sont de I\$ 1200 par AFTN évitée et de I\$ 91 par DALY prévenue.

Aux Pays-Bas, Jentink *et al.* (2008) estiment *ex ante* que la stratégie « enrichissement » est dominante (ratio coût-utilité incluant les coûts évités de € - 854 par QALY gagnée). L'intervention permettrait d'éviter 7 cas d'AFTN par an.

En Australie et Nouvelle-Zélande, les résultats sur la stratégie d'enrichissement systématique sont plus contrastés. Dans une perspective *ex ante*, Dalziel *et al.* (2010) estiment en Australie un ratio coût-utilité de l'enrichissement systématique (incluant les coûts évités) allant de AU\$ 13 700 à 133 100 par DALY prévenue. Leur estimation en Nouvelle-Zélande est de NZ\$ 138 500 / DALY prévenue. En comparaison au *statu quo*, cette étude souligne que d'autres interventions présentent des ratios moins élevés. Par exemple, en Australie, une campagne d'information multicanaux ou une intervention ciblée s'appuyant sur les conseils de cliniciens sont associées respectivement à des ratios de AU\$ 9 100 et AU\$ 3 800 par DALY prévenue. Ces interventions permettraient d'éviter respectivement 27,1 et 13,1 cas d'AFTN par an (contre 23,8 pour l'enrichissement obligatoire) (cf. Annexe 17) (Dalziel, Segal et Katz 2010). Toujours en Australie et dans une perspective *ex ante*, Rabovskaja *et al.* (2013) estiment que la stratégie d'enrichissement systématique est associée à un ratio coût-utilité de AU\$ 11 485 par QALY gagnée (structure de coût non précisée). Enfin, toujours en Australie, dans une perspective *ex post*, Saing *et al.* (2019) estiment que la stratégie d'enrichissement systématique est associée à un ratio de \$AU 373 / QALY gagnée (incluant les coûts directs évités mais hors coûts indirects évités). Cette stratégie devient dominante lorsque l'ensemble des coûts estimés sont pris en compte (Saing *et al.* 2019). Les auteurs estiment que la stratégie « enrichissement systématique » a permis une baisse de la prévalence des AFTN de 75 % chez les mères autochtones et des îles du détroit de Torres et de 55 % chez les mères adolescentes (contre 14% dans l'ensemble de la population).

Au Japon l'interprétation des résultats de l'évaluation socio-économique de Kagawa *et al.* (2017) se limite à estimer *ex post* des coûts directs médicaux évités par personne et par an (1 669 ¥) associés à une intervention composite mise en œuvre très localement et dans des conditions expérimentales. La transférabilité des effets de cette mesure à l'échelle d'une population et dans un autre pays est donc a priori plus limitée.

Tableau 38: Synthèse des caractéristiques des 8 évaluations socio-économiques analysées (extraction détaillée en annexe 17)

Auteurs et date de publication	Type d'évaluation socio-économique	Prévalence des AFTN pré-intervention	Intervention et comparateurs	Résultats de santé modélisés	Principaux résultats de l'évaluation socio-économique
Etats-Unis, depuis 1998, enrichissement systématique de produits céréaliers à hauteur de 140 µg d'acide folique / 100 g					
Bentley <i>et al.</i> 2009	ACU <i>ex post</i>	10,6:10 000	Enrichissement systématique pratiqué vs. situation antérieure et 2 scénarios alternatifs (doses d'enrichissement plus fortes)	AFTN, infarctus du myocarde, cancers du côlon évités Nouveaux cas de carence en vitamine B12 masquée	Scénario de base : Enrichissement systématique dominant <u>Globalement, par an</u> : 56 291 QALY gagnées, \$780,5 millions de coûts nets évités (incluant le coût de l'intervention) <u>Pour les AFTN uniquement, par an</u> : 182 cas évités, 3 436 QALY gagnées, \$33,7 millions de coûts évités (excluant le coût de l'intervention)
Grosse <i>et al.</i> 2016	ACE / ACB <i>ex post</i>	6,5:10 000	Enrichissement systématique pratiqué vs. situation antérieure	AFTN évités (anencéphalie et enfants mort-nés exclus)	Analyse principale : Enrichissement systématique dominant 767 cas de spina bifida évités / an (naissances vivantes) \$603 millions de coûts nets évités par an ou, en excluant l'aide familiale, \$438 millions de coûts nets évités / an (coûts nets incluant le coût de l'intervention)
Chili, depuis 2001, enrichissement systématique de la farine de blé panifiable à hauteur de 220 µg d'acide folique / 100 g					
Hertrampf <i>et Cortés</i> 2008	ACE et ACU <i>ex post</i>	17,1:10 000	Enrichissement systématique pratiqué vs. situation antérieure	AFTN évités	Enrichissement systématique dominant Coût de l'intervention (sur un an, coûts évités non pris en compte) : I\$ 1200 / naissance d'enfant présentant une AFTN évitée I\$ 11000 / décès à la naissance évité (avant un an) I\$ 91 / DALY prévenue Economies nettes associées à l'enrichissement: I\$ 1,8 million
Pays-Bas, enrichissement volontaire encadré par la réglementation dans l'Union Européenne (2006, cf. Quinn <i>et al.</i> 2024)					
Jentink <i>et al.</i> 2008	ACU et ACE <i>ex ante</i>	9,0:10 000	Enrichissement de certains aliments en acide folique (140 µg/100g de farine) vs. <i>statu quo</i>	AFTN évités	Enrichissement dominant Ratios coût-utilité (incluant les coûts évités) : € - 1169 / LYG € - 854 / QALY gagné Enrichissement efficient (coûts/LYG < € 20 000) même si un seul cas d'AFTN évité/an, "cost-saving" à partir de 6 cas d'AFTN évités / an

Australie (depuis 2009) et Nouvelle-Zélande (depuis 2023), enrichissement systématique de la farine de blé panifiable à hauteur de 200 à 300 µg d'acide folique / 100 g					
Dalziel <i>et al.</i> 2010	ACE et ACU <i>ex ante</i>	13,2:10 000 (25,6 :10 000 <i>australiens autochtones</i>)	<u>Australie</u> Enrichissement systématique farine de blé panifiable (200µg /100g) et <u>diversité de comparateurs</u> jugés pertinents <i>vs. statu quo</i>	AFTN évités	<u>Ratios coût-utilité</u> (scénarios de base, incluant les coûts évités) <u>Promotion supplémentation</u> : AU\$ 3800 à 12300 / DALY prévenue <u>Extension enrichissement volontaire</u> : AU\$ 1100 / DALY prévenue <u>Promotion aliments riches en folates</u> : AU\$ 27800 à 131900 / DALY prévenue <u>Enrichissement systématique</u> : AU\$ 13700 à 133100 / DALY prévenue
	ACE et ACU <i>ex ante</i>		<u>Nouvelle-Zélande</u> Enrichissement systématique farine de blé panifiable (135µg/100g) et <u>diversité de comparateurs</u> jugés pertinents <i>vs. statu quo</i>	AFTN évités	<u>Ratios coût-utilité</u> (scénarios de base, incluant les coûts évités) <u>Promotion supplémentation</u> : NZ\$ 2700 à 6500 / DALY prévenue <u>Extension enrichissement volontaire</u> : NZ\$ 500 / DALY prévenue <u>Promotion aliments riches en folates</u> : NZ\$ 18200 à 148700 / DALY prévenue <u>Enrichissement systématique</u> : NZ\$ 138 500 / DALY prévenue
Rabovskaja <i>et al.</i> 2013	ACE et ACU <i>ex ante</i>	13,3:10 000	<u>Australie</u> Enrichissement obligatoire en AF de la farine panifiable prévue par le gouvernement <i>vs. statu quo</i>	AFTN évités Neuropathies supplémentaires (liées à carence masquée en vitamine B12)	Structure de coût non-précisée AU\$ 184 437 par AFTN évité AU\$ 419 845 par cas de neuropathie sévère additionnel AU\$ 10 723 / LYG AU\$ 11 485 / QALY Si ajout de la perte de choix du consommateur, ICER passant à près de AU\$ 800 000 / QALY
Saing <i>et al.</i> 2019	ACE et ACU <i>ex post</i>	10,2:10 000	<u>Australie</u> Enrichissement systématique pratiqué <i>vs.</i> situation antérieure	AFTN (anencéphalie, encéphalocèle, spina bifida, morti-naissances incluant IMG après 20 semaines de grossesse)	Ratio coût-utilité incluant le coût de l'intervention, les coûts directs évités mais excluant les coûts indirects évités: AU\$ 373 / QALY gagnée Enrichissement dominant en incluant le coût de l'intervention, les coûts directs évités et les coûts indirects évités (AU\$ - 4943 / QALY gagnée ; économie nette de AU\$ 1 450 326 / an)
Japon, enrichissement volontaire depuis 1995 (cf. Quinn <i>et al.</i> 2024)					
Kagawa <i>et al.</i> 2017	Evaluation des coûts	Non renseigné	Etude d'intervention	AFTN, infarctus du myocarde,	Coûts directs médicaux évités: ¥ 1669 / personne / an

	médicaux « avant- après »		« avant-après » (ville de Sakado, n=1101 participants) basée sur sensibilisation, remise d'information individualisée, mise à disposition d'aliments enrichis (pain, riz)	cancers du côlon évités	
--	---------------------------------	--	--	----------------------------	--

Sigles et abréviations : ACB : analyse coût-bénéfice ; ACE : analyse cout-efficacité ; ACU : analyse coût-utilité ; AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural ; DALY : disability-adjusted life year (année de vie corrigée de incapacité) ; LYG : Life Year Gained (année de vie gagnée) ; QALY : Quality-adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité) ;

D'éventuels effets sanitaires indésirables tel que le risque de masquage de la carence en vitamine B12 associé à un apport en acide folique supérieur à la limite supérieure de sécurité (1mg/jour) en cas d'enrichissement systématique ont été pris en compte dans deux d'études. Aux Etats-Unis, Bentley *et al.* (2009) estimaient 15 cas additionnels de masquage d'une carence en vitamine B12 par an et, en Australie, Rabovskaja *et al.* (2013) estimaient 14 cas additionnels de neuropathies sévères par an. Une autre étude mentionne le risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité pour l'acide folique : les auteurs le jugent très limité et il n'a pas été modélisé (Saing *et al.* 2019). Par ailleurs, Rabovskaja *et al.* (2013) estiment qu'intégrer dans leur modèle la restriction imposée sur le choix des consommateurs de ne pas consommer des aliments enrichis élève le ratio différentiel coût-efficacité associé à l'enrichissement obligatoire à hauteur de AU\$ 800 000 par QALY gagnée. Des auteurs précisent néanmoins que certains produits ne sont pas enrichis, afin que des alternatives soient disponibles (ex. pain biologique en Australie) (Saing *et al.* 2019).

Enfin, plus généralement, plusieurs études indiquent que malgré les résultats favorables des évaluations socio-économiques de l'enrichissement systématique, les vecteurs et doses pratiquées ne permettent pas à l'ensemble de la population de femmes en âge de procréer de couvrir leurs besoins en folates pour prévenir des AFTN (Rabovskaja, Parkinson et Goodall 2013; Dalziel, Segal et Katz 2010; Rodrigues, Da Silva et Santos 2021).

A titre comparatif, dans la plus récente revue systématique des évaluations socio-économiques portant sur l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en prévention des AFTN, Rodrigues *et al.* (2021) ont sélectionné et analysé 13 études. Parmi celles-ci, 8 études ont été publiées entre 2008 et 2023, dont 7 identifiées dans le cadre de la présente recension⁷⁸. Leur analyse coût-bénéfice aboutit à la présentation, pour chaque étude, d'un ratio de « retour sur investissement » entre les bénéfiques (coûts évités) et les coûts de mise en œuvre de la stratégie. Ils concluent⁷⁹ à un ratio médian de 17,1 :1, très variable selon la composition des coûts pris en compte dans chaque étude (0,98:1 à 417,1:1). Ils observent un ratio inférieur à 1 dans le seul cas de l'étude réalisée en Australie par Rabovskaja *et al.* (2013).

• Enjeux méthodologiques repérés

La grande variabilité des résultats observés entre études, au-delà des différences de contexte, reflète également une forte hétérogénéité dans les méthodes employées, par exemple en

⁷⁸ Rodrigues *et al.* (2021) incluent en plus une évaluation réalisée en Afrique du Sud (Sayed *et al.* 2008) (non retenue dans la présente recension car hors pays à IDH très élevé) ainsi qu'un rapport publié par le Australian Health Ministers' Advisory Council (2017) ayant précédé la publication de Saing *et al.* (2019). Par contre ils n'incluent pas la publication de Kagawa *et al.* (2017).

⁷⁹ Reprenant le ratio présenté dans les études sources ou par un calcul à partir des chiffres publiés.

termes de résultats de santé étudiés, de perspectives, de postes de coûts (identification, mesure, valorisation) ou de modèle utilisé. La qualité générale des évaluations socio-économiques a par ailleurs été estimée moyenne à basse dans la revue de littérature de Rodrigues *et al.* (2021). En vue d'apprécier la faisabilité d'une évaluation socio-économique des stratégies d'enrichissement dans le contexte français, quelques points d'attention peuvent être mentionnés.

D'une part, il est important que le périmètre des conséquences sanitaires prises en compte soit défini avec rigueur et précision. Parmi les 8 évaluations considérées, la plupart prenaient en compte l'impact des stratégies d'enrichissement sur la prévention des AFTN. Cependant certains choix méthodologiques influencent la modélisation des résultats de santé et, de facto, l'évaluation des coûts évités. Par exemple, certaines études estiment un coût moyen pour l'ensemble des types d'AFTN, tandis que d'autres estiment les coûts et l'impact sur la qualité de vie (score d'utilité) des différents types d'AFTN selon la nature de la pathologie (anencéphalie, encéphalocèle, spina bifida) et selon la localisation des lésions (cervicales, thoraciques, lombaires, sacrées) (p. ex. Jentink *et al.* 2008). Ces paramètres font l'objet d'analyses de sensibilité (p.ex. pondération plus ou moins élevée du DALY dans le cas du spina bifida (Dalziel, Segal et Katz 2010)). D'autres conséquences sanitaires sont parfois prises en compte. Aux Etats-Unis, Bentley *et al.* (2009) ont modélisé les effets de l'enrichissement sur la réduction des AFTN, des infarctus du myocarde, des cancers du côlon et sur l'augmentation des carences masquées en vitamine B12, alors que Grosse *et al.* (2016) se sont concentrés sur l'incidence du spina bifida (anencéphalie et mort-nés exclus).

D'autre part, la modélisation *ex ante* de l'efficacité de l'enrichissement et de stratégies alternatives comporte également des enjeux méthodologiques importants, tel que souligné par Dalziel *et al.* (2010). L'estimation des conséquences sanitaires des interventions passe, la plupart du temps, par une estimation de l'évolution des apports en vitamine B9 chez les publics exposés, que ce soit par l'alimentation, la prise de suppléments ou la consommation d'aliments enrichis. Les niveaux d'apports de départ, les tendances comportementales, les possibles phénomènes de synergies ou de compensations entre interventions menées en parallèle (ex. baisse / hausse hypothétique de prise de suppléments associée à la mise en place d'un programme d'enrichissement systématique) sont autant de sources potentielles de variation et d'incertitude dans l'estimation des changements relatifs aux différentes mesures étudiées. D'autres travaux (données d'enquêtes, littérature) peuvent alors servir d'appui à l'élaboration des modèles. Par exemple, aux Etats-Unis, Grosse *et al.* (2016) ont estimé que 8% des AFTN évités suite à l'enrichissement systématique intervenu en 1998 pouvaient être liés à l'enrichissement volontaire de céréales prêtes à consommer encadré par la réglementation depuis 1996. La mesure des effets d'un programme (campagne, enrichissement, etc.) nécessite donc la planification de son évaluation en amont. Certains paramètres peuvent faire l'objet d'analyses de sensibilité dans les modèles utilisés (ex. biodisponibilité des folates, relations dose-effet sur la santé).

Par ailleurs, l'estimation des coûts de mise en œuvre de l'enrichissement systématique doit pouvoir être réalisée avec le plus de précision possible. Dans les pays où les aliments vecteurs ne sont pas déjà enrichis systématiquement en certains micronutriments, cette intervention nécessite la mise en place de nouveaux équipements, impliquant des coûts de démarrage auxquels s'ajoutent ensuite des coûts annuels permanents. L'estimation de ces coûts peut être variable. Par exemple, en Australie, Dalziel *et al.* (2010) ont à la fois tenu compte d'une estimation « basse » de ces coûts réalisée par un consultant mandaté par une agence publique ainsi que d'une estimation « haute » réalisée par les acteurs industriels concernés : cela explique la grande variation dans l'estimation du ratio coût/efficacité allant de AU\$ 84 400

à AU\$ 617 400 par AFTN évitée (Dalziel, Segal et Katz 2010). Là où des infrastructures pour l'enrichissement systématique sont déjà existantes, l'estimation des coûts de départ de l'enrichissement systématique en acide folique est susceptible d'être moins élevée (Hertrampf et Cortés 2008). Plus rarement, les coûts de contrôle de conformité de la mise en œuvre de l'enrichissement systématique par les pouvoirs publics ont été pris en compte (Saing *et al.* 2019). Dans le cas d'autres options d'action telles que des campagnes d'information nationale ou des programmes de prévention clinique, des données issues de la littérature ou transmises par des structures professionnelles spécialisées peuvent être mobilisées (Dalziel, Segal et Katz 2010).

Le périmètre et les postes des coûts évités peuvent aussi conditionner la pertinence de l'analyse. Les coûts directs médicaux évités en lien avec les AFTN sont au cœur de la plupart des études consultées. Certains auteurs reprennent des estimations d'autres travaux, d'autres en font une estimation *ad hoc* plus précise, requérant d'identifier les différents postes de coûts et la fréquence de recours aux soins et services (hospitalisation, chirurgie, imagerie, soins de ville, soins paramédicaux, assistance technologique, etc.) à différentes périodes de la vie (naissance, enfance, âge adulte). Tel que cela a été exposé en 5.2.5.2, l'accès à des bases de données de santé et administratives officielles ainsi qu'à des avis d'experts peut s'avérer nécessaire à cet égard (Rabovskaja, Parkinson et Goodall 2013; Dalziel, Segal et Katz 2010; Jentink *et al.* 2008). Les coûts directs non-médicaux pour les personnes concernées par une AFTN (transport, adaptation du logement, services éducatifs adaptés) peuvent être conséquents mais sont rarement mesurés et valorisés (Jentink *et al.* 2008). De la même manière, les coûts indirects associés aux AFTN sont potentiellement nombreux mais rarement pris en compte dans les évaluations socio-économiques. Il s'agit notamment du temps des aidants familiaux pour accompagner les personnes concernées (variable selon les besoins), la perte de productivité des aidants, parfois estimée à partir de la valeur des heures hebdomadaires de travail « perdues », ainsi que la perte de productivité des personnes concernées elles-mêmes (selon la condition de santé) (Saing *et al.* 2019; Jentink *et al.* 2008). Plus rarement est évoqué le coût « émotionnel » très important pour les familles et les aidants des personnes concernées par une AFTN, mais non pris en compte car jugé « difficile à chiffrer » (Hertrampf et Cortés 2008).

Enfin le taux d'actualisation était testé le plus souvent dans le cadre des analyses de sensibilité (entre 0 et 7%).

5.2.5.3.3 Etude de la faisabilité d'une évaluation socio-économique en France

A la lumière des standards méthodologiques précédemment mentionnés et de l'analyse de la littérature internationale, 6 constats-clés peuvent être dressés dans la perspective de réaliser l'évaluation socio-économique d'une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique pour prévenir les AFTN en France. Ces constats sont illustrés concrètement dans le Tableau 39, selon chacun des scénarios de prévention à l'étude.

- Concernant la population étudiée, une attention particulière devra être accordée à la définition des cas d'AFTN, comme l'illustre la littérature internationale. Par ailleurs, compte-tenu de l'exposition populationnelle à l'enrichissement systématique, il serait essentiel de tenir compte des impacts potentiels (positifs ou négatifs) sur l'ensemble des consommateurs exposés ainsi que sur les acteurs économiques sur lesquels reposerait l'intervention. Les disparités socio-économiques actuelles de statut en folates et de supplémentation en acide folique chez les femmes ayant un projet de grossesse impliqueraient également d'estimer la répartition des impacts des options d'action selon des indicateurs socio-économiques (p.ex. selon les variables utilisées

dans l'étude Inca 3 ou l'ENP). Il s'agit d'un aspect rarement traité dans les évaluations déjà publiées. Cela permettrait pourtant de documenter les éventuels accroissements ou réductions d'inégalités associés aux différents scénarios.

- Comme pour l'estimation du fardeau sanitaire des AFTN, une perspective d'évaluation pour la société et un horizon temporel appliqué à la durée de vie entière des cas d'AFTN évités apparaissent ici appropriés.
- L'ensemble des comparateurs pertinents de la stratégie d'enrichissement devant être pris en compte et leur sélection justifiée, il est proposé, sous réserve de disposer de données d'efficacité applicables à la situation française, d'envisager les 4 scénarios de prévention préalablement proposés (statu quo, enrichissement systématique, conseil et prescription renforcés, combiné, cf. 5.2.4.5). Dans la littérature, la plupart des évaluations se concentrent sur l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique, en comparaison à une situation sans enrichissement ou maintenant les actions en vigueur. Seule l'étude de Dalziel *et al.* (2010) se distingue par la sélection justifiée et l'étude d'une diversité d'options d'action : il s'agit d'une publication d'intérêt méthodologique particulier.
- L'évaluation devant tenir compte de l'ensemble des conséquences (positives ou négatives) des interventions sous étude, il est proposé d'estimer l'efficacité de chaque scénario sur la réduction du nombre de cas d'AFTN évités. Il s'agit du principal résultat de santé évalué dans les évaluations socio-économiques publiées. Appliqué à la situation française, le scénario « *statu quo* » devrait alors tenir compte des tendances préexistantes ; le scénario « enrichissement » prendrait appui sur les travaux de modélisation présenté dans la présente expertise (cf. section 5.1) ; le scénario « conseil et prescription renforcés » dépendrait de l'intervention envisagée et des données qui la sous-tendent (cf. 5.2.4.2) ; le scénario « combiné » pourrait faire l'hypothèse d'un cumul partiel ou total des impacts. Par ailleurs, tout autre impact identifié serait à prendre en compte notamment, dans le cas de l'enrichissement systématique, le risque de dépassement de la limite supérieure de sécurité (LSS) des apports en acide folique dans la population. Ce risque est rarement quantifié dans les évaluations socio-économiques publiées (2 études). La confirmation récente par l'EFSA de ce risque pour fixer la limite supérieure de sécurité d'apport journalier en acide folique confirme l'importance d'en tenir compte (cf. section 1).
- Lorsque les données disponibles le permettent, une analyse coût-bénéfice prévoit en théorie d'exprimer toutes les conséquences d'une intervention sous une forme monétaire (Lévy et al. 1977). Néanmoins, tel qu'indiqué en section 5.2.5.2, une valorisation complète du fardeau sanitaire des AFTN apparaît hors d'atteinte (ex. coût psychosocial notamment). Par ailleurs, tel qu'indiqué dans le tableau 37 (dernière colonne), il apparaît difficile et/ou peu approprié de quantifier et de valoriser certains impacts de l'enrichissement notamment sur le plan éthique (restriction imposée sur le choix des consommateurs de ne pas consommer des aliments enrichis, cf. section 5.2.6). A cet égard, l'ACB visant à monétariser toutes les conséquences d'une intervention n'apparaît pas au groupe d'experts être la méthode la plus indiquée. Comme l'illustre la littérature internationale, une ACE ou ACU pourrait être privilégiée mais devrait être complétée par une analyse qualitative des enjeux susmentionnés.

- L'évaluation du coût total de mise en œuvre d'une intervention impliquant l'identification, la mesure et la valorisation des ressources affectées par l'intervention, le tableau 37 expose les enjeux relatifs à chaque scénario en la matière. Ici également, l'évaluation socio-économique ne permet pas nécessairement d'intégrer l'ensemble des enjeux (techniques, professionnels, réglementaires...) participant d'une bonne mise en œuvre des scénarios étudiés pour assurer leur efficacité (p.ex. engagement des professionnels de santé dans une stratégie de conseil et d'information renforcée, terrain de mise en œuvre d'un enrichissement systématique par les acteurs de la chaîne agroalimentaire concernés). Ces enjeux devraient donc nécessairement être pris en considération par-delà l'évaluation socio-économique quantitative qui serait réalisée.

5.2.5.3.4 Conclusion sur la faisabilité d'une évaluation socio-économique en France

L'analyse de la littérature internationale sur les évaluations socio-économiques d'interventions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 dans les pays économiquement développés a permis d'identifier 8 publications d'intérêt portant sur des interventions étudiées dans 5 pays (Etats-Unis, Chili, Australie, Pays-Bas, Japon). Il s'agit d'analyses *ex ante* ou *ex post*, généralement des analyses coût-efficacité (ACE) ou coût-utilité (ACU). La plupart des résultats convergent pour indiquer que l'enrichissement systématique est une intervention associée à des ratios inférieurs au seuil de coût-efficacité généralement admis dans les pays comparables à la France, voire qu'il peut s'agir d'une intervention dite « dominante » (c'est-à-dire plus efficace et moins coûteuse que le *statu quo*). La prise en compte de la perte de choix du consommateur dans l'évaluation de cette stratégie peut néanmoins altérer ce résultat. Par ailleurs, l'étude de Dalziel et al. (2010) indique que d'autres stratégies présentent de bons résultats (ex. campagne d'information multicanaux ou intervention ciblée s'appuyant sur les conseils de cliniciens pour promouvoir la supplémentation). Il apparaît donc pertinent d'en tenir compte. Enfin la prise en compte des coûts intangibles (ex. coût psychosocial des AFTN) apparaît importante, même si ces derniers ne pourraient être quantifiés.

Dans le contexte français, comme indiqué *supra*, l'évaluation socio-économique du fardeau sanitaire des AFTN a été considérée faisable sous réserve des données effectivement disponibles (cf. 5.2.5.2.4). L'évaluation socio-économique de stratégies de prévention primaire des AFTN est plus complexe, car elle demande notamment d'estimer les différentiels d'efficacité des stratégies considérées pour pouvoir quantifier et monétariser les impacts sanitaires (bénéfices) attendus de chacune. Dans ce cadre, le groupe d'experts considère qu'une analyse de type coût-bénéfice (ACB) n'apparaît pas être la méthode la plus appropriée, faute de pouvoir quantifier un certain nombre d'impacts. Comme l'illustre la littérature internationale, une ACE ou ACU pourrait être privilégiée, sous réserve des données requises permettant d'appliquer une méthode rigoureuse car ces analyses ne requièrent pas la monétarisation des bénéfices sanitaires. Les incertitudes associées devront être explorées. A cet égard, l'analyse de la littérature a permis d'attirer l'attention sur divers enjeux méthodologiques : la définition des états de santé étudiés ; la documentation des effets cliniques et épidémiologiques de chaque scénario ; l'identification, la mesure et la valorisation des coûts de mise en œuvre de chaque scénario ; l'identification, la mesure et la valorisation des coûts directs et indirects associés à chaque scénario. En complément, une analyse qualitative d'enjeux difficilement quantifiables (éthiques, professionnels, techniques) devrait être envisagée (cf. 5.2.6).

Enfin, il est rappelé que ce travail avait pour objectif d'explorer la faisabilité d'une évaluation socio-économique. Pour passer à une application calculatoire, un modèle reste à concevoir.

La finesse des estimations qui pourraient en découler dépendrait grandement des données disponibles et des modélisations épidémiologiques de réduction des risques liées à chaque scénario qui pourraient être envisagées.

Tableau 39: Présentation de données nécessaires à la réalisation d'une évaluation socio-économique des scénarios de prévention des AFTN par la vitamine B9

Stratégie	Coûts de mise en œuvre du scénario	Efficacité du scénario (cas d'AFTN évités)	Impacts socio-économiques liés aux cas d'AFTN	Autres impacts de la stratégie et enjeux associés à leur valorisation
Scénario STATU QUO				
Poursuite des mesures de sensibilisation des femmes et des professionnels de santé tel qu'actuellement réalisées ; poursuite des initiatives d'enrichissement volontaire telles qu'actuellement pratiquées	<p>Pas de surcoût</p> <p>Si les autres scénarios supposent de maintenir les interventions existantes, la valorisation de leur coût de mise en œuvre ne serait pas nécessaire.</p> <p>Si les scénarios « enrichissement systématique » et « combinés » amenaient à supprimer les interventions existantes, il conviendrait d'estimer leurs coûts sur la base des campagnes en cours ou passées.</p>	<p>Estimation sur la base de tendances préexistantes (selon analyse des données de registres de surveillance et/ou du PMSI) et en tenant compte du taux de grossesses non-planifiées</p> <p>Faisabilité d'estimation de la répartition des cas selon le statut socio-économique à explorer</p>	Selon faisabilité de l'estimation du fardeau sanitaire des AFTN (cf. 5.2.5.2) : coût moyen du parcours AFTN en France * nombre de cas évités	Coût éventuel d'un maintien de prise en charge de patients AFTN en format hospitalier du fait de la surcharge actuelle des établissements médico-sociaux
Scénario ENRICHISSEMENT SYSTEMATIQUE				
Enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en complément du scénario statu quo	Coûts de mise en œuvre en fonction des opérateurs de la chaîne agroalimentaire concernés (cf. section 5.1 pour les simulations proposées), en distinguant les coûts en année 1 (adaptation de l'outil productif, p.ex. incorporation de l'acide folique,	A partir des modélisations réalisées dans le cadre de cette expertise (cf. section 5.1) estimations de la proportion de femmes en âge de procréer qui atteindraient la RNP	Selon faisabilité de l'estimation du fardeau sanitaire des AFTN (cf. 5.2.5.2) : coût moyen du parcours AFTN en	<ul style="list-style-type: none"> – Risques de dépassement de la limite supérieure de sécurité (LSS) des apports en acide folique à prendre en compte (cf. section 5.1) – Faisabilité d'estimer et valoriser le fardeau sanitaire associé au dépassement de la LSS en acide

	l'étiquetage) et permanents (achat de l'acide folique, contrôle qualité) Coûts de contrôle de conformité par les pouvoirs publics	adulte de 330µg EFA/j selon la simulation d'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique Modèle épidémiologique à identifier pour estimer les cas d'AFTN évités Répartition des cas évités selon statut socio-économique à estimer selon données de consommation (ex. Inca 3)	France * nombre de cas évités	folique en France (neuropathies) à explorer – Faisabilité d'estimer et, si pertinent, de valoriser l'éventuel impact nutritionnel lié aux apports en acide folique à l'échelle de la population à préciser – Restriction imposée sur le choix des consommateurs de ne pas consommer des aliments enrichis : quantification et valorisation a priori complexe – Surcoût éventuel pour les opérateurs économiques (ex. sur le plan technique / marketing) et/ou répercussions éventuelles sur les consommateurs (ex. évolution du prix de vente des produits enrichis) ou d'autres acteurs : a priori complexe à estimer et à valoriser
Scénario CONSEIL ET PRESCRIPTION RENFORCES				
Renforcement du conseil nutritionnel, de l'information et de la prescription d'acide folique mobilisant les professionnels de santé en complément du scénario de référence	Coûts à estimer en fonction de l'intervention envisagée (cf. 5.2.4.2). La définition de celle-ci devrait reposer sur un état des lieux des pratiques actuelles des professionnels de santé en France et sur l'identification des pratiques les plus probantes et transposables identifiées par les autorités de santé compétentes.	Estimation de prise d'AF tel que recommandé si possible à partir d'expérimentations en France ou, le cas échéant, d'hypothèses à partir de la littérature (importance de tenir compte du taux	Selon faisabilité de l'estimation du fardeau sanitaire des AFTN (cf. 5.2.5.2) : coût moyen du parcours AFTN en France * nombre de cas évités	Pas d'autre impact identifié

		de grossesses non-planifiées)		
		Modèle épidémiologique à identifier pour estimer les cas d'AFTN évités		
		Importance de documenter la répartition des effets selon des indicateurs socio-économiques		
Scénario COMBINE				
Combinaison du scénario « enrichissement systématique » et du scénario « conseil et prescription renforcés »	Les scénarios « enrichissement systématique » et « conseil et prescription renforcés » reposant sur des leviers différents, l'hypothèse d'un cumul de leurs coûts respectifs estimés pourrait être faite.	Les scénarios « enrichissement systématique » et « conseil et prescription renforcés » reposant sur des vecteurs distincts, (aliments enrichis, prise de suppléments) l'hypothèse d'un cumul partiel ou total des apports pourrait être testée, avec des analyses de sensibilité.	Selon faisabilité de l'estimation du fardeau sanitaire des AFTN (cf. 5.2.5.2) : coût moyen du parcours AFTN en France * nombre de cas évités	Idem scénario « enrichissement systématique »

5.2.6 Enjeux d'application d'un enrichissement systématique en acide folique

5.2.6.1 Conditions juridiques et techniques de l'enrichissement

L'analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique repose sur des scénarios (ex. sélection d'un vecteur alimentaire, dose...) dont l'efficacité suppose qu'une mise en œuvre adéquate soit possible réglementairement, que les conditions techniques soient réunies pour les opérateurs (approvisionnement, incorporation dans le processus de fabrication, contrôle de la qualité du produit, etc.) et que des opérations de contrôle par les services de l'Etat permettent de s'assurer de cette bonne mise en œuvre.

La présente sous-section n'a pas pour objectif d'analyser de façon exhaustive ces enjeux, mais signale des points de vigilance que la recherche documentaire et l'audition de l'Association Nationale de la Meunerie Française a permis d'identifier, et qu'il pourrait s'avérer nécessaire d'approfondir dans le cadre d'une évaluation socio-économique, notamment afin de préciser des conditions de mise en œuvre et les coûts associés à un enrichissement systématique de denrées alimentaires en France.

- **Réglementation**

En Europe, l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires fait l'objet du Règlement (CE) n°1925/2006, et l'information du consommateur s'y rapportant fait l'objet du Règlement (CE) n°1169/2011 (INCO).

Par ailleurs, un registre européen consigne les dispositions prises par les Etats membres en matière d'enrichissement en vitamines et minéraux. En date du 1/1/2021, en ce qui concerne l'enrichissement obligatoire, la France ne rapporte aucune disposition. Plusieurs pays déclarent des dispositions relatives à l'enrichissement obligatoire en iode de certains types de sel. Un enrichissement obligatoire de matières grasses ou du lait en certaines vitamines est aussi rapporté. Concernant les farines, seul le Royaume-Uni déclarait appliquer des mesures d'enrichissement obligatoire en vitamines (thiamine, niacine) et minéraux (fer, calcium) (Commission Européenne 2021).

- **Mise en œuvre par les acteurs économiques concernés**

Les politiques d'enrichissement systématique ciblent généralement des aliments de base afin d'atteindre une grande partie de la population, notamment les groupes de population à plus faible revenu. Dans le cas de l'acide folique, les vecteurs alimentaires les plus communs sont la farine de blé, la farine de maïs et le riz. L'enrichissement du sel en acide folique, comme c'est le cas pour l'iode, a aussi été suggéré pour les pays qui ne disposeraient pas des infrastructures de meunerie à grande échelle pour l'enrichissement des céréales. En effet, l'enrichissement systématique prend appui sur un canal de distribution préexistant (les acteurs de la chaîne agroalimentaire concernés) mais une infrastructure doit toutefois être mise en place afin d'assurer l'incorporation du micronutriment dans le produit (Kancherla *et al.* 2022). L'audition réalisée avec l'Association Nationale de la Meunerie Française (ANMF) a mis en évidence des considérations techniques et économiques qu'il conviendrait d'analyser plus précisément à l'échelle de la filière et des autres acteurs économiques concernés afin d'apprécier les conditions et le coût de mise en œuvre de la mesure :

- En l'état actuel de la réglementation, les additifs sont autorisés dans la « farine pour pain courant français » mais pas dans la « farine pour pains de tradition française » (ces derniers représentent 25% des volumes de pains)

- Parmi les additifs autorisés figure d'ores et déjà une vitamine : l'acide ascorbique (vitamine C), utilisé comme agent de traitement des farines qui facilite le travail de la pâte. Néanmoins l'ANMF considère que le dosage requis pour la vitamine B9 serait plus faible et demanderait l'utilisation d'un matériel adapté de type station de mélange (circuit, mélangeuse, capacité de stockage...). A cet égard, l'ANMF souligne la difficulté que pourraient constituer l'imposition à des meuniers concurrents de s'associer pour partager des investissements dans un équipement, ou la réalisation de prestations de service entre concurrents.
- Selon l'ANMF, d'autres enjeux techniques de l'enrichissement seraient aussi à prendre en compte tels que l'approvisionnement en acide folique (à ce jour mal identifié), des conditions de stockages dédiés, la gestion des fabrications avec/sans acide folique, la requalification du process / contaminants, l'évolution des étiquetages.
- L'ANMF met en avant comme conditions d'acceptabilité d'une stratégie d'enrichissement systématique le fait qu'elle ne génère pas de coûts supplémentaires et de désaffection du consommateur pour les pains et viennoiseries.

5.2.6.2 Autres enjeux relatifs au terrain de mise en œuvre

La recherche documentaire initiale (cf. 5.2.2) a permis d'identifier des écrits de synthèse ou spécifiques à certains pays qui font état des processus et débats scientifiques et/ou publics entourant la stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires à travers le monde. Cette littérature renvoie notamment à des questions éthiques liées à l'enrichissement obligatoire de la farine en acide folique par rapport à d'autres options (par exemple, l'enrichissement volontaire, la supplémentation, etc.). Ces questions éthiques renvoient à l'efficacité de la mesure, sa proportionnalité, sa nécessité, son degré d'atteinte à l'autonomie, la perception du public (voir p. ex. Lawrence 2013).

Sans que cette recherche documentaire ne soit exhaustive, des publications soulignent les conditions dans lesquelles certains pays ont adopté cette stratégie dès la fin des années 1990, tandis que dans d'autres cela s'est fait plus tardivement ou, comme dans l'Union Européenne, cette mesure reste à l'étude.

Aux Etats-Unis, l'enrichissement systématique a fait l'objet de débats avant qu'un consensus ne soit trouvé entre les autorités publiques, organisations de professionnels de santé et industrie. La mesure est entrée en application au 1^{er} janvier 1998 ce qui a influencé, d'un point de vue scientifique et industriel, la décision de la mettre en œuvre au Canada en novembre 1998 (souhait de convergence de la réglementation) (De Wals 2013).

En Australie et en Nouvelle-Zélande, selon Thurston *et al.* (2023) une décision conjointe avait été prise de procéder à l'enrichissement systématique en 2007, à l'issue d'un processus d'évaluation d'efficacité, de faisabilité et de coût conduite durant plusieurs années par la *Food Standards Australia New Zealand*. Ce processus a donné lieu à des consultations et contributions de consommateurs, services de l'Etat et industriels. La mesure est entrée en vigueur en Australie en 2009. En Nouvelle-Zélande, les auteurs indiquent que le plaidoyer de l'industrie agro-alimentaire, les décisions du gouvernement et des votes défavorables au Parlement ont contribué à amener le gouvernement à ne pas appliquer cette mesure, soulignant la liberté de choix des consommateurs et maintenant le cadre législatif d'enrichissement volontaire déjà appliqué. En 2014, l'Association néo-zélandaise des boulangers (NZAB) a adopté un code de bonnes pratiques d'enrichissement volontaire. Le débat sur l'enrichissement systématique s'est poursuivi. Suite à une consultation publique en

2019, le gouvernement a décidé de la mise en œuvre de la mesure (Thurston, Borman et Bower 2023). Elle est entrée en vigueur en Août 2023 (New Zealand Ministry for Primary Industries 2023).

En Europe, des articles de plaidoyer scientifique ont souligné la stagnation de la prévalence des AFTN depuis de nombreuses années et l'intérêt de mettre en œuvre une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique pour les prévenir (Morris *et al.* 2021; McNulty *et al.* 2023). Certains écrits indiquent que des points de débat scientifique subsistent, par exemple sur la dose, la forme ou les effets de l'acide folique auquel la population serait exposée (Patel et Sobczyńska-Malefora 2017). Des organisations de professionnels de santé soutiennent cette mesure (Petch *et al.* 2022). En 2023, l'Union Européenne a soutenu une résolution soutenant l'approche d'enrichissement de denrées alimentaires en micronutriments à l'Assemblée générale de l'OMS (World Health Organization 2023).

La persistance de craintes associées à la perception d'incertitudes scientifiques entourant l'impact sur la santé d'une exposition à des doses élevées d'acide folique a pu participer au débat, par exemple en Allemagne (Herrmann et Obeid 2011) ou au Royaume-Uni. Dans ce pays, des discussions entourant une stratégie d'enrichissement sont en cours depuis une vingtaine d'années jalonnées de rapports scientifiques, débats parlementaires et consultations publiques. La décision de mise en œuvre d'une stratégie d'enrichissement systématique en acide folique a été annoncée par le gouvernement en 2021 (cf. Annexe 18).

Les éléments présentés dans cette section illustrent l'existence de débats et de controverses dans d'autres pays sur les bénéfices, les risques ou les modalités de mise en œuvre d'une stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique, et le fait que ces débats renvoient à un choix de société. Ces éléments ne sont pas nécessairement transposables à la situation française. Par conséquent, une analyse structurée des enjeux éthiques (voir p. ex. Haute Autorité de Santé 2013) ou une consultation des acteurs concernés est une condition afin de pouvoir apprécier ces enjeux dans le cadre d'une analyse socio-économique.

5.2.6.3 Conclusion sur les enjeux d'application d'un enrichissement systématique en acide folique

L'audition réalisée avec l'Association Nationale de la Meunerie Française a mis en évidence des considérations techniques et économiques qu'il conviendrait d'analyser plus précisément afin d'apprécier les conditions et les coûts de mise en œuvre d'un enrichissement systématique de la farine de blé en France. Par ailleurs, les éléments présentés dans cette section illustrent l'éventualité de débats et de controverses entourant cette stratégie.

Une analyse structurée des enjeux éthiques ou une consultation des acteurs concernés apparaissent nécessaires à la bonne appréciation des implications socio-économiques.

6 Conclusion du CES

Les données Inca 3 montrent que les apports alimentaires en vitamine B9 hors supplémentation chez les femmes sont de 263,2 µg/j en moyenne pour les femmes de 18-44 ans, ce qui reste inférieur à la référence nutritionnelle pour la population (330 µg/j).

Les données de prévalence de naissances totales de fœtus/nouveau-nés porteurs d'anomalies de fermeture du tube neural de 2012-2021, issues de registres français, montrent une prévalence moyenne de 13,5 pour 10 000 naissances (naissances, morts-nés et IMG) et 1,4 pour 10 000 pour les naissances vivantes. Ceci s'explique par la proportion élevée d'IMG réalisées à la suite du dépistage prénatal de ces anomalies. A noter que ces anomalies étaient associées à un désordre génétique dans 10,5 % des fœtus/nouveau-nés.

Les résultats des deux revues systématiques montrent qu'une supplémentation pendant la période périconceptionnelle ou un enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique sont associés à une diminution du risque d'anomalies de fermeture du tube neural totaux, avec un poids des preuves modéré.

Les deux simulations d'enrichissement étudiées montrent une augmentation des apports moyens chez les femmes en âge de procréer. L'enrichissement systématique de l'alimentation en acide folique permet d'atteindre la RNP adulte de 330 µg EFA/j pour 95 % (simulation 1, 250 µg/100 g de farine de blé) et 90 % (simulation 2, 200 µg/100 g de farine de blé) des femmes en âge de procréer. Dans les deux simulations, l'apport moyen en EFA des femmes en âge de procréer est aussi supérieur à l'apport satisfaisant de 600 µg défini pour les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir et dont l'objectif est de réduire le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Néanmoins, 38 % des femmes en âge de procréer ont toujours des apports inférieurs à cet apport satisfaisant dans la simulation 1 et 47 % dans la simulation 2. Ces résultats démontrent la nécessité de poursuivre les recommandations de prise de suppléments en acide folique pendant la période périconceptionnelle.

Une attention particulière devra être portée pour les populations excluant la farine de blé de leur alimentation pour raison médicale (maladie cœliaque, allergies) ou d'autres motivations.

Idéalement pour soutenir la prise de décision, le travail conclut à la pertinence et la faisabilité de conduire une évaluation socio-économique de la stratégie d'enrichissement systématique de denrées alimentaires en acide folique en prévention primaire des AFTN, sous réserve de données applicables à la situation française. Cette évaluation devrait comparer différents scénarios. Quatre scénarios ont été proposés : un scénario de référence (statu quo), un scénario d'enrichissement systématique, un scénario de renforcement de la supplémentation, un scénario combinant les deux précédents. Néanmoins, une telle évaluation s'accompagne de défis méthodologiques. En particulier, l'analyse souligne la complexité de quantifier et de monétariser tous les coûts et bénéfices associés aux différents scénarios lors de l'évaluation. De plus, lors de l'évaluation, la propension de chaque scénario à réduire les disparités socio-économiques actuellement observées dans la supplémentation en acide folique devrait être étudiée. Les enjeux associés à chacun de ces scénarios ont été présentés. En particulier, une analyse structurée des enjeux éthiques et des conditions d'application de l'enrichissement systématique permettrait une bonne appréciation de ses implications socio-économiques.

Nonobstant, le CES Nutrition humaine conclut qu'un enrichissement systématique en acide folique à 200 µg/100 g de la farine de blé (blanche et complète), permettrait de réduire les

risques d'anomalies de fermeture du tube neural en France. Cette valeur ne tient pas compte des pertes liées à la cuisson ou au stockage des aliments.

Cette mesure d'enrichissement ne dispense pas de poursuivre les recommandations actuelles de supplémentation en acide folique pendant la période périconceptionnelle.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé :
5 juillet 2024

7 Bibliographie

- Abdollahi, Z., I. Elmadfa, A. Djazayeri, M. J. Golalipour, J. Sadighi, F. Salehi et S. Sadeghian Sharif. 2011. "Efficacy of flour fortification with folic acid in women of childbearing age in Iran." *Ann Nutr Metab* 58 (3): 188-96. <https://doi.org/10.1159/000329726>.
- Afssa. 2003. *Enrichissement de la farine en vitamines B en France. Proposition d'un programme pilote*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-vitamineB.pdf>.
- Al Rakaf, M. S., A. M. Kurdi, A. N. Ammari, A. M. Al Hashem, M. M. Shoukri, E. Garne et M. A. Majeed-Saidan. 2015. "Patterns of folic acid use in pregnant Saudi women and prevalence of neural tube defects - Results from a nested case-control study." *Prev Med Rep* 2: 572-6. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.06.016>.
- Alasfoor, D., M. K. Elsayed et A. J. Mohammed. 2010. "Spina bifida and birth outcome before and after fortification of flour with iron and folic acid in Oman." *East Mediterr Health J* 16 (5): 533-8.
- Amarin, Z. O. et A. Z. Obeidat. 2010. "Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects." *Paediatr Perinat Epidemiol* 24 (4): 349-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01123.x>.
- Anses. 2017. *Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3). Rapport d'expertise collective*.
- Anses. 2020. *Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual*. Anses (Maisons-Alfort). <https://ciqual.anses.fr/>.
- Anses. 2021. *Actualisation des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes ou allaitantes et personnes âgées)*. (saisine 2018-SA-0238). (Maisons-Alfort).
- Arth, A., V. Kancherla, H. Pachón, S. Zimmerman, Q. Johnson et G. P. Oakley, Jr. 2016. "A 2015 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 106 (7): 520-9. <https://doi.org/10.1002/bdra.23529>.
- Ashfield-Watt, P. a L., J. M. Whiting, Z. E. Clark, S. J. Moat, R. G. Newcombe, M. L. Burr et I. F. W. McDowell. 2003. "A comparison of the effect of advice to eat either '5-a-day' fruit and vegetables or folic acid-fortified foods on plasma folate and homocysteine." *European Journal of Clinical Nutrition* 57 (2): 316-323. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601545>.
- Association nationale Spina Bifida et Handicaps Associés. 2015. L'acide folique. Ce que toute femme devrait savoir avant d'être enceinte.
- Assurance Maladie. 2024. "Avant d'être enceinte : la consultation préconceptionnelle."
- Atta, C. A., K. M. Fiest, A. D. Frolkis, N. Jette, T. Pringsheim, C. St Germaine-Smith, T. Rajapakse, G. G. Kaplan et A. Metcalfe. 2016. "Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Am J Public Health* 106 (1): e24-34. <https://doi.org/10.2105/ajph.2015.302902>.
- Barboza-Argüello Mde, L., L. M. Umaña-Solís, A. Azofeifa, D. Valencia, A. L. Flores, S. Rodríguez-Aguilar, T. Alfaro-Calvo et J. Mulinare. 2015. "Neural tube defects in Costa Rica, 1987-2012: origins and development of birth defect surveillance and folic acid fortification." *Matern Child Health J* 19 (3): 583-90. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1542-8>.
- Base de données publique des médicaments. 2024. "Fiche info - ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé."
- Bearak, Jonathan, Anna Popinchalk, Leontine Alkema et Gilda Sedgh. 2018. "Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014:

- estimates from a Bayesian hierarchical model." *The Lancet Global Health* 6 (4): e380-e389. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30029-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30029-9).
- Ben Natan, Merav, Alina Brandin Rimkus et Anna Tseytlin Eryomine. 2018. "Factors associated with intention of Israeli-born women and immigrant women from the Former Soviet Union to take folic acid before and during pregnancy." *International journal of nursing practice* 24 (2): e12622. <https://doi.org/10.1111/ijn.12622>.
- Benavides-Lara, A., O. Fernández-Sánchez, M. P. Barboza-Argüello, T. Alfaro-Calvo et H. Martínez. 2023. "Integrated surveillance strategy to support the prevention of neural tube defects through food fortification with folic acid: the experience of Costa Rica." *Childs Nerv Syst* 39 (7): 1743-1754. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-05837-z>.
- Bentley, Tanya Gk, Milton C. Weinstein, Walter C. Willett et Karen M. Kuntz. 2009. "A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States." *Public health nutrition* 12 (4): 455-467. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002565>.
- Berry, R. J., Z. Li, J. D. Erickson, S. Li, C. A. Moore, H. Wang, J. Mulinare, P. Zhao, L. Y. Wong, J. Gindler, S. X. Hong et A. Correa. 1999. "Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention." *N Engl J Med* 341 (20): 1485-90. <https://doi.org/10.1056/nejm199911113412001>.
- Bidondo, M. P., R. Liascovich, P. Barbero et B. Groisman. 2015. "Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina." *Arch Argent Pediatr* 113 (6): 498-501. <https://doi.org/10.5546/aap.2015.eng.498>.
- Boulet, S. L., Q. Yang, C. Mai, R. S. Kirby, J. S. Collins, J. M. Robbins, R. Meyer, M. A. Canfield et J. Mulinare. 2008. "Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (7): 527-32. <https://doi.org/10.1002/bdra.20468>.
- Bower, C., M. Miller, J. Payne, P. Serna, N. de Klerk et F. J. Stanley. 2004. "Folate promotion in Western Australia and the prevention of neural tube defects." *Aust N Z J Public Health* 28 (5): 458-64. <https://doi.org/10.1111/j.1467-842x.2004.tb00028.x>.
- Bower, C. et F. J. Stanley. 1992. "Periconceptional vitamin supplementation and neural tube defects; evidence from a case-control study in Western Australia and a review of recent publications." *J Epidemiol Community Health* 46 (2): 157-61. <https://doi.org/10.1136/jech.46.2.157>.
- Bowles, D., R. Wasiak, M. Kissner, F. van Nooten, S. Engel, R. Linder, F. Verheyen et W. Greiner. 2014. "Economic burden of neural tube defects in Germany." *Public health* 128 (3): 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2013.12.001>.
- BVA-INPES. 2008. *Connaissances, perceptions et pratiques des professionnels de santé à l'égard des prescriptions d'une supplémentation orale en folates*.
- Camier, Aurore, Manik Kadawathagedara, Sandrine Lioret, Corinne Bois, Marie Cheminat, Marie-Noëlle Dufourg, Marie Aline Charles et Blandine de Lauzon-Guillain. 2019. "Social Inequalities in Prenatal Folic Acid Supplementation: Results from the ELFE Cohort." *Nutrients* 11 (5). <https://doi.org/10.3390/nu11051108>.
- Canfield, M. A., J. S. Collins, L. D. Botto, L. J. Williams, C. T. Mai, R. S. Kirby, K. Pearson, O. Devine et J. Mulinare. 2005. "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* 73 (10): 679-89. <https://doi.org/10.1002/bdra.20210>.
- Carmichael, S. L., W. Yang et G. M. Shaw. 2010. "Periconceptional nutrient intakes and risks of neural tube defects in California." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88 (8): 670-8. <https://doi.org/10.1002/bdra.20675>.
- Cawley, Shona, Laura Mullaney, Aoife McKeating, Maria Farren, Daniel McCartney et Michael J. Turner. 2016. "An analysis of folic acid supplementation in women presenting for

- antenatal care." *Journal of public health (Oxford, England)* 38 (1): 122-129. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdv019>.
- CDC. 2004. "Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53 (17): 362-5.
- Chandler, A. L., C. A. Hobbs, B. S. Mosley, R. J. Berry, M. A. Canfield, Y. P. Qi, A. M. Siega-Riz, G. M. Shaw et Study National Birth Defects Prevention. 2012. "Neural tube defects and maternal intake of micronutrients related to one-carbon metabolism or antioxidant activity." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94 (11): 864-74. <https://doi.org/10.1002/bdra.23068>.
- Chen, G., X. Song, Y. Ji, L. Zhang, L. Pei, J. Chen, J. Liu, C. Li et X. Zheng. 2008. "Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (8): 592-6. <https://doi.org/10.1002/bdra.20471>.
- Chen, L. T. et M. A. Rivera. 2004. "The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs." *Nutr Rev* 62 (6 Pt 2): S40-3. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00073.x>.
- Cinelli, H., N. Lelong, C. Le Ray et E. N. P. Study Group. 2022. *Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 en France métropolitaine : Les naissances, le suivi à 2 mois et les établissements – Situation et évolution depuis 2016*. INSERM. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/surdite-permanente-neonatale/documents/enquetes-etudes/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>.
- Colombo, Giorgio L., Sergio Di Matteo, Marta Vinci, Claudia Gatti, Maria Paola Pascali, Mario De Gennaro, Elena Macrellino, Giovanni Mosiello, Tiziana Redaelli, Francesca Schioppa et Cristina Dieci. 2013. "A cost-of-illness study of spina bifida in Italy." *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 5: 309-316. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S42841>.
- Commission Européenne. 2021. Community Register on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods – Section D.
- Cordero, J. F., A. Do et R. J. Berry. 2008. "Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies." *Food and Nutrition Bulletin* 29 (2 SUPPL.): S188-S195. <https://doi.org/10.1177/15648265080292s122>.
- Cortés, F., C. Mellado, R. A. Pardo, L. A. Villarroel et E. Hertrampf. 2012. "Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile." *Am J Med Genet A* 158a (8): 1885-90. <https://doi.org/10.1002/ajmq.a.35430>.
- Crider, K. S., Y. P. Qi, L. F. Yeung, C. T. Mai, L. Head Zauche, A. Wang, K. Daniels et J. L. Williams. 2022. "Folic Acid and the Prevention of Birth Defects: 30 Years of Opportunity and Controversies." *Annual Review of Nutrition* 42: 423-452. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-043020-091647>.
- Czeizel, A. E. 1993. "Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation." *Bmj* 306 (6893): 1645-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6893.1645>.
- Czeizel, A. E., Z. Bártfai et F. Bánhidly. 2011. "Primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: History, missed opportunity and tasks." *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2 (4): 173-188. <https://doi.org/10.1177/2042098611411358>.
- Czeizel, A. E., M. Dobó et P. Vargha. 2004. "Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital

- abnormalities." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70 (11): 853-61. <https://doi.org/10.1002/bdra.20086>.
- Czeizel, A. E. et I. Dudás. 1992. "Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation." *N Engl J Med* 327 (26): 1832-5. <https://doi.org/10.1056/nejm199212243272602>.
- Czeizel, A. E., M. Tóth et M. Rockenbauer. 1996. "Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy." *Teratology* 53 (6): 345-51. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9926\(199606\)53:6<345::Aid-tera5>3.0.Co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9926(199606)53:6<345::Aid-tera5>3.0.Co;2-z).
- Czernichow, Sébastien, J. Blacher, D. Arveiler et P. Ducimetière. 2004. "Prévention nutritionnelle par les vitamines B: vers un programme-pilote d'enrichissement des farines en France?" *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 39 (2): 121-126.
- Dalziel, Kim, Leonie Segal et Rachelle Katz. 2010. "Cost-effectiveness of mandatory folate fortification v. other options for the prevention of neural tube defects: results from Australia and New Zealand." *Public health nutrition* 13 (4): 566-578. <https://doi.org/10.1017/S1368980009991418>.
- de Batz, Charles, Felix Faucon et Dominique Voynet. 2016. *Evaluation du programme national nutrition santé 2011-2015 et 2016 (PNNS 3) et du plan obésité 2010-2013*. Inspection générale des affaires sociales (IGAS).
- de la Fournière, Benoît, Ferdinand Dhombres, Paul Maurice, Sabine de Foucaud, Pauline Lallemand, Michel Zérah, Lucie Guilbaud et Jean-Marie Jouannic. 2020. "Prevention of Neural Tube Defects by Folic Acid Supplementation: A National Population-Based Study." *Nutrients* 12 (10). <https://doi.org/10.3390/nu12103170>.
- De Marco, P., E. Merello, M. G. Calevo, S. Mascelli, D. Pastorino, L. Crocetti, P. De Biasio, G. Piatelli, A. Cama et V. Capra. 2011. "Maternal periconceptional factors affect the risk of spina bifida-affected pregnancies: an Italian case-control study." *Childs Nerv Syst* 27 (7): 1073-81. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1372-y>.
- De Wals, P. 2013. "Folic acid to prevent neural tube defects: Success and controversies." *Handbook of Food Fortification and Health 2*: 247-257. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7110-3_20.
- De Wals, P., I. D. Rusen, N. S. Lee, P. Morin et T. Niyonsenga. 2003. "Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67 (11): 919-23. <https://doi.org/10.1002/bdra.10124>.
- De Wals, P., F. Tairou, M. I. Van Allen, R. B. Lowry, J. A. Evans, M. C. Van den Hof, M. Crowley, S. H. Uh, P. Zimmer, B. Sibbald, B. Fernandez, N. S. Lee et T. Niyonsenga. 2008. "Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (9): 622-6. <https://doi.org/10.1002/bdra.20485>.
- De Wals, P., F. Tairou, M. I. Van Allen, S. H. Uh, R. B. Lowry, B. Sibbald, J. A. Evans, M. C. Van den Hof, P. Zimmer, M. Crowley, B. Fernandez, N. S. Lee et T. Niyonsenga. 2007. "Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada." *N Engl J Med* 357 (2): 135-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067103>.
- Dean, J. H., R. Pauly et R. E. Stevenson. 2020. "Neural Tube Defects and Associated Anomalies before and after Folic Acid Fortification." *J Pediatr* 226: 186-194.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.002>.
- Dean, Sohni V., Zohra S. Lassi, Ayesha M. Imam et Zulfiqar A. Bhutta. 2014. "Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health." *Reproductive Health* 11 (3): S1. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S1>.
- Department of Health & Human Services. 2024. "Preventive care benefits for women." *HealthCare.gov*.
- Department of Health Aged Care. 2020. "Planning for your pregnancy."

- Dessen-Mugniot, Marianne. 2011. "Adjonction de vitamines aux denrées alimentaires et modalités de communication." *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 18 (2): 99-103. <https://doi.org/10.1051/ocl.2011.0371>.
- DGAC, Dietary Guidelines Advisory Committee. 2020. *2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Nutrition Evidence Systematic Review (NESR) Process for Conducting Systematic Reviews*. (Washington, DC.: U.S. Department of Agriculture).
- DGOS-Mission Maladies Rares et Cellule Opérationnelle Bndmr. 2022. Guide de codage Activités Maladies Rares.
- Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. 2022 2022. *L'état de santé de la population en France: septembre 2022*. <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/286468.pdf>.
- Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Santé Publique, France. 2017 2017. *L'Etat de santé de la population en France: Rapport 2017*. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>.
- Efsa. 2014. *Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate*. (EFSA journal 12).
- Efsa Panel on Nutrition, Novel Foods, Food Allergens, , Dominique Turck, Torsten Bohn, Jacqueline Castenmiller, Stefaan de Henauw, Karen-Ildico Hirsch-Ernst, Helle Katrine Knutsen, Alexandre Maciuk, Inge Mangelsdorf, Harry J. McArdle, Kristina Pentieva, Alfonso Siani, Frank Thies, Sophia Tsabouri, Marco Vinceti, Marta Crous-Bou, Anne Molloy, Laura Ciccolallo, Agnès de Sesmaisons Lecarré, Lucia Fabiani, Zsuzsanna Horvath, Nena Karavasiloglou et Androniki Naska. 2023. "Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate." *EFSA Journal* 21 (11): e08353. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8353>.
- Équipe de surveillance et d'épidémiologie, nutritionnelle. 2019 2019. *Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux*. Santé Publique France (Saint-Maurice). www.santepubliquefrance.fr.
- Etiévant, Patrick, France Bellisle, Jean Dallongeville, Fabrice Etilé, Élisabeth Guichard, Martine Padilla et Monique Romon-Rousseaux. 2010/06// 2010. *Les comportements alimentaires: Quels en sont les déterminants ? Quelles actions, pour quels effets ? Synthèse de l'expertise scientifique collective réalisée par l'INRA à la demande du ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Pêche*. Institut national de la recherche agronomique (INRA).
- Euriat, Adeline. 2021. "Supplémentation en acide folique en période pré-conceptionnelle par les sages-femmes libérales de Lorraine : évaluation des pratiques professionnelles, du 11 juin au 08 septembre 2020. Diplôme d'État de Sage-Femme."
- Fischer, M., M. Stronati et M. Lanari. 2017. "Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects." *Italian Journal of Pediatrics* 43 (1). <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0391-7>.
- Forrester, M. B. et R. D. Merz. 2005. "Rates of selected birth defects in relation to folic acid fortification, Hawaii, 1986-2002." *Hawaii Med J* 64 (12): 300, 302-5.
- Gildestad, T., T. Bjorge, O. A. Haaland, K. Klungsoyr, S. E. Vollset et N. Oyen. 2020. "Maternal use of folic acid and multivitamin supplements and infant risk of birth defects in Norway, 1999-2013." *Br J Nutr* 124 (3): 316-329. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001178>.
- Glaz, Justine. 2017. "État des lieux des connaissances et des pratiques des gynécologues médicaux ou obstétriciens, médecins généralistes et sages-femmes du Réseau de Périnatalité de Bretagne Occidentale dans la prescription de la supplémentation en acide folique. Étude observationnelle descriptive du 15 septembre au 15 décembre

2016. Diplôme d'Etat de Sage-Femme." *Mémoire de fin d'études Diplôme d'Etat de Sage-Femme*.
- Godwin, K. A., B. Sibbald, T. Bedard, B. Kuzeljevic, R. B. Lowry et L. Arbour. 2008. "Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry." *Can J Public Health* 99 (4): 271-5. <https://doi.org/10.1007/bf03403753>.
- Golalipour, Mohammad Jafar, Mohsen Arabi et Mohammad Ali Vakili. 2014. "Impact of flour fortification with folic acid on the prevalence of neural tube defects in Northern Iran." *Journal of Pediatric Neurology* 12 (02): 069-073.
- Gomes, Sandra, Carla Lopes et Elisabete Pinto. 2016. "Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO." *Public Health Nutrition* 19 (1): 176-189. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000555>.
- Gong, R., Z. P. Wang, L. J. Gao, Q. B. Lu, X. H. Sun et Z. T. Zhao. 2010. "A case-control study of the effects of pregnancy planning on neural tube defects and its primary preventive measures." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88 (9): 737-42. <https://doi.org/10.1002/bdra.20691>.
- Gong, R., Z. P. Wang, M. Wang, L. J. Gao et Z. T. Zhao. 2016. "Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects." *J Matern Fetal Neonatal Med* 29 (23): 3894-901. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152241>.
- Grewal, Jagtshwar, Suzan L. Carmichael, Jun Song et Gary M. Shaw. 2009. "Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics." *Paediatric and perinatal epidemiology* 23 (2): 116-124. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00992.x>.
- Grosse, Scott D., Robert J. Berry, J. Mick Tilford, James E. Kucik et Norman J. Waitzman. 2016. "Retrospective Assessment of Cost Savings From Prevention: Folic Acid Fortification and Spina Bifida in the U.S." *American journal of preventive medicine* 50 (5 Suppl 1): S74-S80. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.10.012>.
- Guillaume, Marie, Sébastien Riquet, Carole Zakarian et Florence Comte. 2020. "Supplémentations en fer, acide folique, vitamine D pendant la grossesse : observance des patientes." *Santé Publique* Vol. 32 (2): 161-170. <https://doi.org/10.3917/spub.202.0161>.
- Haut Conseil de la Santé Publique. 2017/09// 2017. *Pour une Politique nationale nutrition santé en France, PNNS 2017-2021*.
- Haut Conseil de la Santé Publique. 2022. Avis relatif à la révision des repères alimentaires pour les femmes enceintes et allaitantes.
- Haute Autorité de Santé. 2009. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer - Document d'information pour les professionnels. Argumentaire.
- Haute Autorité de Santé. 2013. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS.
- Haute Autorité de Santé. 2014. *Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé. Revue de la littérature (document de travail)*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf.
- Haute Autorité de Santé. 2019. "Comprendre l'évaluation économique des produits de santé." https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante#:~:text=L'%C3%A9valuation%20de%20l'efficience%20se%20traduit%20par%20l',une%20quantit%C3%A9%20de%20ressources%20donn%C3%A9e.
- Haute Autorité de Santé. 2020. "Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS." *Haute Autorité de Santé*.
- Health New Zealand. 2023. "Nutrients and supplements." *Health Information and Services*.

- Hemsing, Natalie, Lorraine Greaves et Nancy Poole. 2017. "Preconception health care interventions: A scoping review." *Sexual & Reproductive Healthcare* 14: 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2017.08.004>.
- Herrera-Araujo, Daniel. 2016. "Folic acid advisories: a public health challenge?" *Health Economics* 25 (9): 1104-1122. <https://doi.org/10.1002/hec.3362>.
- Herrmann, W. et R. Obeid. 2011. "The mandatory fortification of staple foods with folic acid: A current controversy in Germany." *Deutsches Arzteblatt* 108 (15): 249-254. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0249>.
- Herter-Aeberli, Isabelle, Nina Wehrli, Kurt Bärlocher, Maria Andersson et Janice Sych. 2020. "Inadequate Status and Low Awareness of Folate in Switzerland-A Call to Strengthen Public Health Measures to Ensure Sufficient Intakes." *Nutrients* 12 (12): 3729. <https://doi.org/10.3390/nu12123729>.
- Hertrampf, E. et F. Cortés. 2004. "Folic acid fortification of wheat flour: Chile." *Nutr Rev* 62 (6 Pt 2): S44-8; discussion S49. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00074.x>.
- Hertrampf, E. et F. Cortés. 2008. "National food-fortification program with folic acid in Chile." *Food and Nutrition Bulletin* 29 (2 SUPPL.): S231-S237. <https://doi.org/10.1177/15648265080292s128>.
- Honein, M. A., L. J. Paulozzi, T. J. Mathews, J. D. Erickson et L. Y. Wong. 2001. "Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects." *Jama* 285 (23): 2981-6. <https://doi.org/10.1001/jama.285.23.2981>.
- House, J. D., S. B. March, M. S. Ratnam, M. Crowley et J. K. Friel. 2006. "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* 97 (2): 132-5. <https://doi.org/10.1007/bf03405331>.
- Iglesias-Vázquez, L., N. Serrat, C. Bedmar, M. Pallejà-Millán et V. Arija. 2022. "Prenatal folic acid supplementation and folate status in early pregnancy: ECLIPSES study." *British Journal of Nutrition* 128 (10): 1938-1945. <https://doi.org/10.1017/S0007114521004840>.
- Jentink, J., N. W. Van De Vrie-Hoekstra, L. T. W. De Jong-Van Den Berg et M. J. Postma. 2008. "Economic evaluation of folic acid food fortification in the Netherlands." *European Journal of Public Health* 18 (3): 270-274. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckm129>.
- Kagawa, Y., M. Hiraoka, M. Kageyama, Y. Kontai, M. Yurimoto, C. Nishijima et K. Sakamoto. 2017. "Medical cost savings in Sakado City and worldwide achieved by preventing disease by folic acid fortification." *Congenital Anomalies* 57 (5): 157-165. <https://doi.org/10.1111/cga.12215>.
- Kallen, B. 2007. "Congenital malformations in infants whose mothers reported the use of folic acid in early pregnancy in Sweden. A prospective population study." *Congenit Anom (Kyoto)* 47 (4): 119-24. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2007.00159.x>.
- Kallen, B. A. et P. O. Olausson. 2002. "Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study." *Reprod Toxicol* 16 (4): 327-32. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(02\)00041-2](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(02)00041-2).
- Kancherla, V. 2023. "Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention." *Child's Nervous System*. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-05910-7>.
- Kancherla, V., L. D. Botto, L. A. Rowe, N. A. Shlobin, A. Caceres, A. Arynchyna-Smith, K. Zimmerman, J. Blount, Z. Kibruyisfaw, K. A. Ghotme, S. Karmarkar, G. Fieggen, S. Roozen, G. P. Oakley, G. Rosseau et R. J. Berry. 2022. "Preventing birth defects, saving lives, and promoting health equity: an urgent call to action for universal mandatory food fortification with folic acid." *The Lancet Global Health* 10 (7): e1053-e1057. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00213-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00213-3).
- Kancherla, V., M. O. S. Ibne Hasan, R. Hamid, L. Paul, J. Selhub, G. Oakley, Q. Quamruzzaman et M. Mazumdar. 2017. "Prenatal folic acid use associated with decreased risk of myelomeningocele: A case-control study offers further support for

- folic acid fortification in Bangladesh." *PLoS One* 12 (11): e0188726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188726>.
- Khoshnood, Babak, Maria Loane, Hermien de Walle, Larraitz Arriola, Marie-Claude Addor, Ingeborg Barisic, Judit Beres, Fabrizio Bianchi, Carlos Dias, Elizabeth Draper, Ester Garne, Miriam Gatt, Martin Haeusler, Kari Klungsoyr, Anna Latos-Bielenska, Catherine Lynch, Bob McDonnell, Vera Nelen, Amanda J. Neville, Mary T. O'Mahony, Annette Queisser-Luft, Judith Rankin, Anke Rissmann, Annukka Ritvanen, Catherine Rounding, Antonin Sipek, David Tucker, Christine Verellen-Dumoulin, Diana Wellesley et Helen Dolk. 2015. "Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study." *BMJ* 351: h5949. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5949>.
- Kinnunen, Tarja I., Line Sletner, Christine Sommer, Martine C. Post et Anne Karen Jenum. 2017. "Ethnic differences in folic acid supplement use in a population-based cohort of pregnant women in Norway." *BMC Pregnancy and Childbirth* 17 (1): 143. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1292-x>.
- Klein, D., M. Poilblanc et B. Goichon. 2009. "Prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural par l'acide folique en Maine-et-Loire." *La Revue Sage-Femme* 8 (2): 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2009.02.003>.
- Klusmann, A., B. Heinrich, H. Stöpler, J. Gärtner, E. Mayatepek et R. Von Kries. 2005. "A decreasing rate of neural tube defects following the recommendations for periconceptional folic acid supplementation." *Acta Paediatr* 94 (11): 1538-42. <https://doi.org/10.1080/08035250500340396>.
- Kondo, A., N. Morota, H. Date, K. Yoshifuji, T. Morishima, M. Miyazato, R. Shirane, H. Sakai, K. H. Pooh et T. Watanabe. 2015. "Awareness of folic acid use increases its consumption, and reduces the risk of spina bifida." *Br J Nutr* 114 (1): 84-90. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001439>.
- Kurdi, A. M., M. A. Majeed-Saidan, M. S. Al Rakaf, A. M. AlHashem, L. D. Botto, H. S. Baaqeel et A. N. Ammari. 2019. "Congenital anomalies and associated risk factors in a Saudi population: a cohort study from pregnancy to age 2 years." *BMJ Open* 9 (9): e026351. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026351>.
- Lawrence, M. 2013. "Food Fortification: The evidence, ethics, and politics of adding nutrients to food." *Food Fortification: The Evidence, Ethics, and Politics of Adding Nutrients to Food*: 1-280. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199691975.001.0001>.
- Lévy, Emile, Martine Bungener, Gérard Duménil et Francis Fagnani. 1977. *Le coût de la maladie*. Dunod ed. Paris.
- Lindquist, B., H. Jacobsson, M. Strinnholm et M. Peny-Dahlstrand. 2022. "A scoping review of cognition in spina bifida and its consequences for activity and participation throughout life." *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 111 (9): 1682-1694. <https://doi.org/10.1111/apa.16420>.
- Liu, J., Z. Li, R. Ye, J. Liu et A. Ren. 2018. "Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study." *Nutr J* 17 (1): 115. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0421-3>.
- Liu, S., R. West, E. Randell, L. Longerich, S. O'Connor K, H. Scott, M. Crowley, A. Lam, V. Prabhakaran et C. McCourt. 2004. "A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects." *BMC Pregnancy Childbirth* 4 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-20>.
- López-Camelo, J. S., E. E. Castilla et I. M. Orioli. 2010. "Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries." *Am J Med Genet A* 152a (10): 2444-58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33479>.
- López-Camelo, J. S., I. M. Orioli, M. da Graça Dutra, J. Nazer-Herrera, N. Rivera, M. E. Ojeda, A. Canessa, E. Wettig, A. M. Fontannaz, C. Mellado et E. E. Castilla. 2005. "Reduction

- of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile." *Am J Med Genet A* 135 (2): 120-5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30651>.
- Luton, Dominique, Anne Forestier, Stéphanie Courau et Pierre-François Ceccaldi. 2014. "Preconception care in France." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 125 (2): 144-145. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.019>.
- Maraschini, A., P. D'Aloja, I. Lega, M. Buoncristiano, U. Kirchmayer, M. Ventura et S. Donati. 2017. "Do Italian pregnant women use periconceptional folate supplementation?" *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita* 53 (2): 118-124. https://doi.org/10.4415/ANN_17_02_07.
- Martinez de Villarreal, L., J. Z. Perez, P. A. Vazquez, R. H. Herrera, R. Campos Mdel, R. A. Lopez, J. L. Ramirez, J. M. Sanchez, J. J. Villarreal, M. T. Garza, A. Limon, A. G. Lopez, M. Barcenas, J. R. Garcia, A. S. Dominguez, R. H. Nunez, J. L. Ayala, J. G. Martinez, M. T. Gonzalez, C. G. Alvarez et R. N. Castro. 2002. "Decline of neural tube defects cases after a folic acid campaign in Nuevo Leon, Mexico." *Teratology* 66 (5): 249-56. <https://doi.org/10.1002/tera.10094>.
- Martinez, Homero, Adriana Benavides-Lara, Anastasia Arynchyna-Smith, Kemel A. Ghotme, Mandana Arabi et Alexander Arynchyn. 2023. "Global strategies for the prevention of neural tube defects through the improvement of folate status in women of reproductive age." *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1007/s00381-023-05913-4>.
- Mathews, T. J., M. A. Honein et J. D. Erickson. 2002. "Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001." *MMWR Recomm Rep* 51 (Rr-13): 9-11.
- McNulty, H., M. Ward, A. Caffrey et K. Pentieva. 2023. "Contribution of folic acid to human health and challenges of translating the science into effective policy: A call to action for the implementation of food fortification in Ireland." *Proceedings of the Nutrition Society*. <https://doi.org/10.1017/S0029665123002719>.
- Mensink, Gert B. M., Anke Weißenborn et Almut Richter. 2016. "Folate status in Germany." *Journal of Health Monitoring* 1 (2): 24-28. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2016-040.2>.
- Mills, J. L., G. G. Rhoads, J. L. Simpson, G. C. Cunningham, M. R. Conley, M. R. Lassman, M. E. Walden, O. R. Depp et H. J. Hoffman. 1989. "The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group." *N Engl J Med* 321 (7): 430-5. <https://doi.org/10.1056/nejm198908173210704>.
- Milunsky, A., H. Jick, S. S. Jick, C. L. Bruell, D. S. MacLaughlin, K. J. Rothman et W. Willett. 1989. "Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects." *JAMA* 262 (20): 2847-52. <https://doi.org/10.1001/jama.262.20.2847>.
- Moore, L. L., M. L. Bradlee, M. R. Singer, K. J. Rothman et A. Milunsky. 2003. "Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response." *Epidemiology* 14 (2): 200-5. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000040253.12446.B2>.
- Moreau, Caroline, Aline Bohet, Mireille Le Guen, Arnaud Régnier Loilier et Nathalie Bajos. 2014. "Unplanned or unwanted? A randomized study of national estimates of pregnancy intentions." *Fertility and Sterility* 102 (6): 1663-1670. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.011>.
- Morris, Joan K., Marie-Claude Addor, Elisa Ballardini, Ingeborg Barisic, Laia Barrachina-Bonet, Paula Braz, Clara Caverro-Carbonell, Elly Den Hond, Ester Garne, Miriam Gatt, Martin Haeusler, Babak Khoshnood, Nathalie Lelong, Agnieszka Kinsner-Ovaskainen, Sonja Kiuru-Kuhlefelt, Kari Klungsoyr, Anna Latos-Bielenska, Elizabeth Limb, Mary T. O'Mahony, Isabelle Perthus, Anna Pierini, Judith Rankin, Anke Rissmann, Florence Rouget, Gerardine Sayers, Antonin Sipek, Jr., Sarah Stevens, David Tucker, Christine Verellen-Dumoulin, Hermien E. K. de Walle, Diana Wellesley, Wladimir Wertelecki et

- Eva Bermejo-Sanchez. 2021. "Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure." *Frontiers in pediatrics* 9: 647038. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.647038>.
- Morris, Joan K., Anna L. Springett, Ruth Greenlees, Maria Loane, Marie-Claude Addor, Larraitz Arriola, Ingeborg Barisic, Jorieke E. H. Bergman, Melinda Csaky-Szunyogh, Carlos Dias, Elizabeth S. Draper, Ester Garne, Miriam Gatt, Babak Khoshnood, Kari Klungsoyr, Catherine Lynch, Robert McDonnell, Vera Nelen, Amanda J. Neville, Mary O'Mahony, Anna Pierini, Annette Queisser-Luft, Hanitra Randrianaivo, Judith Rankin, Anke Rissmann, Jennifer Kurinczuk, David Tucker, Christine Verellen-Dumoulin, Diana Wellesley et Helen Dolk. 2018. "Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012." *PLOS ONE* 13 (4): e0194986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>.
- Mosley, B. S., M. A. Cleves, A. M. Siega-Riz, G. M. Shaw, M. A. Canfield, D. K. Waller, M. M. Werler et C. A. Hobbs. 2009. "Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States." *Am J Epidemiol* 169 (1): 9-17. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn331>.
- MRC Vitamin Study Research Group. 1991. "Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. ." *Lancet* 338 (8760): 131-7.
- National Institute for Health Care Excellence. 2014. "Developing NICE guidelines: the manual (Chapter 7. Incorporating economic evaluation)."
- New Zealand Ministry for Primary Industries. 2023. "Folate and the addition of folic acid to food."
- NHS. 2023. "Vitamins and minerals in pregnancy." *NHS inform* (blog). <https://www.nhsinform.scot/ready-steady-baby/pregnancy/looking-after-yourself-and-your-baby/vitamins-and-minerals-in-pregnancy/>.
- Nili, F. et M. Jahangiri. 2006. "Risk factors for neural tube defects: a study at university-affiliated hospitals in Tehran." *Arch Iran Med* 9 (1): 20-5.
- Nilsen, Roy M., Anne K. Daltveit, Marjolein M. Iversen, Marit G. Sandberg, Erica Schytt, Rhonda Small, Ragnhild B. Strandberg, Eline S. Vik et Vigdis Aasheim. 2019. "Preconception Folic Acid Supplement Use in Immigrant Women (1999-2016)." *Nutrients* 11 (10). <https://doi.org/10.3390/nu11102300>.
- Nilsen, Roy M., Emanuele Leoncini, Paolo Gastaldi, Valentina Allegri, Rocco Agostino, Francesca Faravelli, Federica Ferrazzoli, Enrico Finale, Paolo Ghirri, Gioacchino Scarano et Pierpaolo Mastroiacovo. 2016. "Prevalence and determinants of preconception folic acid use: an Italian multicenter survey." *Italian Journal of Pediatrics* 42 (1): 65. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0278-z>.
- Nishigori, H., T. Obara, T. Nishigori, M. Ishikuro, K. Sakurai, T. Hoshiai, M. Saito, I. Fujiwara, T. Arima, K. Nakai, S. Kuriyama, N. Mano, H. Metoki, N. Yaegashi, Environment Japan et Group Children's Study. 2019. "Preconception folic acid supplementation use and the occurrence of neural tube defects in Japan: A nationwide birth cohort study of the Japan Environment and Children's Study." *Congenit Anom (Kyoto)* 59 (4): 110-117. <https://doi.org/10.1111/cga.12293>.
- Obeid, Rima, Konrad Oexle, Anke Rißmann, Klaus Pietrzik et Berthold Koletzko. 2016. "Folate status and health: challenges and opportunities." *Journal of Perinatal Medicine* 44 (3): 261-268. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0346>.
- OECD/European Observatory on Health Systems Policies. 2023 2023. *France: Profil de santé par pays 2023, State of Health in the EU*. OECD Publishing /European Observatory on Health Systems and Policies (Paris / Brussels).
- Organisation mondiale de la santé. 1999 1999. *Glossaire de la promotion de la santé*. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67245/WHO_HPR_HEP_98.1_fre.pdf;jsessionid=13905CC6DDA0536C0C3C07339665DD23?sequence=1.
- Organisation mondiale de la santé. 2016. Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive.

- Orioli, I. M., R. Lima do Nascimento, J. S. López-Camelo et E. E. Castilla. 2011. "Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91 (9): 831-5. <https://doi.org/10.1002/bdra.20830>.
- Pardo, R., M. Vilca, L. Villarroel, T. Davalji, J. F. Obrycki, M. Mazumdar, C. Avila et C. Mellado. 2022. "Neural tube defects prevalence does not increase after modification of the folic acid fortification program in Chile." *Birth Defects Res* 114 (7): 259-266. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1994>.
- Patel, K. R. et A. Sobczyńska-Malefora. 2017. "The adverse effects of an excessive folic acid intake." *European Journal of Clinical Nutrition* 71 (2): 159-163. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.194>.
- Pawson, Ray, Trisha Greenhalgh, Gill Harvey et Kieran Walshe. 2005. "Realist review--a new method of systematic review designed for complex policy interventions." *Journal of Health Services Research & Policy* 10 Suppl 1: 21-34. <https://doi.org/10.1258/1355819054308530>.
- Persad, V. L., M. C. Van den Hof, J. M. Dubé et P. Zimmer. 2002. "Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification." *Cmaj* 167 (3): 241-5.
- Petch, S., F. McAuliffe, S. O'Reilly, C. Murphy, S. Coulter-Smith, D. A. de Campos, H. Khattak et T. Mahmood. 2022. "Folic acid fortification of flour to prevent neural tube defects in Europe – A position statement by the European Board and college of obstetrics and gynaecology (EBCOG)." *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 279: 109-111. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.10.010>.
- Peters, Micah D. J., Casey Marnie, Heather Colquhoun, Chantelle M. Garritty, Susanne Hempel, Tanya Horsley, Etienne V. Langlois, Erin Lillie, Kelly K. O'Brien, Özge Tunçalp, Michael G. Wilson, Wasifa Zarin et Andrea C. Tricco. 2021. "Scoping reviews: reinforcing and advancing the methodology and application." *Systematic Reviews* 10 (1): 263. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01821-3>.
- Peyronnet, B., F. Gao, C. Brochard, E. Oger, H. Menard, A. Arnaud, J. Hascoet, J. Kerdraon, L. Siproudhis, X. Game et A. Manunta. 2016. "Épidémiologie du spina bifida en France." *Progrès en Urologie* 26 (13): 721. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.07.109>.
- Poels, Marjolein, Maria P. H. Koster, Hennie R. Boeije, Arie Franx et Henk F. van Stel. 2016. "Why Do Women Not Use Preconception Care? A Systematic Review On Barriers And Facilitators." *Obstetrical & Gynecological Survey* 71 (10): 603-612. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000360>.
- Poirier, Ysaura. 2014. "Acide folique et grossesse : Des recommandations appliquées, des malformations évitées. Enquête au CHU d'Angers chez des femmes en suites de couches. Thèse de doctorat en pharmacie." Angers.
- Pouchieu, Camille, Rachel Lévy, Céline Faure, Valentina A. Andreeva, Pilar Galan, Serge Hercberg et Mathilde Touvier. 2013. "Socioeconomic, lifestyle and dietary factors associated with dietary supplement use during pregnancy." *PloS One* 8 (8): e70733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070733>.
- Public Health Agency of Canada 2017. "Chapter 2: Preconception care." Dans *Family-centred maternity and newborn care: National guidelines*.
- Public Health England. 2018. Making the Case for Preconception Care. Planning and preparation for pregnancy to improve maternal and child health outcomes.
- Quinn, M., J. Halsey, P. Sherliker, H. Pan, Z. Chen, D. A. Bennett et R. Clarke. 2024. "Global heterogeneity in folic acid fortification policies and implications for prevention of neural tube defects and stroke: a systematic review." *EClinicalMedicine* 67: 102366. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102366>.
- Rabovskaja, V., B. Parkinson et S. Goodall. 2013. "The cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification in Australia." *Journal of Nutrition* 143 (1): 59-66. <https://doi.org/10.3945/jn.112.166694>.

- Rodrigues, V. B., E. N. Da Silva et M. L. P. Santos. 2021. "Cost-effectiveness of mandatory folic acid fortification of flours in prevention of neural tube defects: A systematic review." *PLoS ONE* 16 (10 October). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258488>.
- Rofail, D., A. Colligs, L. Abetz, M. Lindemann et L. Maguire. 2012. "Factors contributing to the success of folic acid public health campaigns." *Journal of Public Health* 34 (1): 90-99. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr048>.
- Rofail, Diana, Laura Maguire, Marion Kissner, Antje Colligs et Linda Abetz-Webb. 2013. "A review of the social, psychological, and economic burdens experienced by people with spina bifida and their caregivers." *Neurology and therapy* 2 (1-2): 1-12. <https://doi.org/10.1007/s40120-013-0007-0>.
- Rogers, Lisa M., Amy M. Cordero, Christine M. Pfeiffer, Dorothy B. Hausman, Becky L. Tsang, Luz María De-Regil, Jorge Rosenthal, Hilda Razzaghi, Eugene C. Wong, Aliki P. Weakland et Lynn B. Bailey. 2018. "Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1431 (1): 35-57. <https://doi.org/10.1111/nyas.13963>.
- Rousseau, T., O. Anselem, A. Chantry, N. Lelong et F. Goffinet. 2021. "Facteurs associés à un défaut de supplémentation en acide folique pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural dans huit maternités parisiennes." *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 49 (7-8): 573-579. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.01.008>.
- Safdar, O. Y., A. A. Al-Dabbagh, W. A. Abuelieneen et J. A. Kari. 2007. "Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005)." *Saudi Med J* 28 (8): 1227-9.
- Saing, S., P. Haywood, N. van der Linden, K. Manipis, E. Meshcheriakova et S. Goodall. 2019. "Real-World Cost Effectiveness of Mandatory Folic Acid Fortification of Bread-Making Flour in Australia." *Applied Health Economics and Health Policy* 17 (2): 243-254. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-00454-3>.
- Santos, L. M., R. C. Lecca, J. J. Cortez-Escalante, M. N. Sanchez et H. G. Rodrigues. 2016. "Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil." *Bull World Health Organ* 94 (1): 22-9. <https://doi.org/10.2471/blt.14.151365>.
- Sayed, A. R., D. Bourne, R. Pattinson, J. Nixon et B. Henderson. 2008. "Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82 (4): 211-6. <https://doi.org/10.1002/bdra.20442>.
- Scottish, Government. 2024. "Free vitamins for all pregnant women."
- Shaw, G. M., D. Schaffer, E. M. Velie, K. Morland et J. A. Harris. 1995. "Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects." *Epidemiology* 6 (3): 219-26. <https://doi.org/10.1097/00001648-199505000-00005>.
- Shields, N., N. F. Taylor et K. J. Dodd. 2008. "Self-concept in children with spina bifida compared with typically developing children." *Developmental Medicine and Child Neurology* 50 (10): 733-743. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03096.x>.
- Shlobin, N. A., M. A. LoPresti, R. Y. Du et S. Lam. 2021. "Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: A systematic review of policy." *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 27 (3): 294-310. <https://doi.org/10.3171/2020.7.PEDS20442>.
- Simmons, C. J., B. S. Mosley, C. A. Fulton-Bond et C. A. Hobbs. 2004. "Birth defects in Arkansas: is folic acid fortification making a difference?" *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70 (9): 559-64. <https://doi.org/10.1002/bdra.20063>.
- Sotres-Alvarez, D., A. M. Siega-Riz, A. H. Herring, S. L. Carmichael, M. L. Feldkamp, C. A. Hobbs, A. F. Olshan et Study National Birth Defects Prevention. 2013. "Maternal dietary patterns are associated with risk of neural tube and congenital heart defects." *Am J Epidemiol* 177 (11): 1279-88. <https://doi.org/10.1093/aje/kws349>.

- Sterne, J. A. C., J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H. Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernán, S. Hopewell, A. Hróbjartsson, D. R. Junqueira, P. Jüni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting et J. P. T. Higgins. 2019. "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." *Bmj* 366: l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- Sterne, J. A., M. A. Hernán, B. C. Reeves, J. Savović, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari, I. Boutron, J. R. Carpenter, A. W. Chan, R. Churchill, J. J. Deeks, A. Hróbjartsson, J. Kirkham, P. Jüni, Y. K. Loke, T. D. Pigott, C. R. Ramsay, D. Regidor, H. R. Rothstein, L. Sandhu, P. L. Santaguida, H. J. Schünemann, B. Shea, I. Shrier, P. Tugwell, L. Turner, J. C. Valentine, H. Waddington, E. Waters, G. A. Wells, P. F. Whiting et J. P. Higgins. 2016. "ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions." *Bmj* 355: i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
- Stevenson, R. E., W. P. Allen, G. S. Pai, R. Best, L. H. Seaver, J. Dean et S. Thompson. 2000. "Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States." *Pediatrics* 106 (4): 677-83. <https://doi.org/10.1542/peds.106.4.677>.
- Stockley, L. et V. Lund. 2008. "Use of folic acid supplements, particularly by low-income and young women: A series of systematic reviews to inform public health policy in the UK." *Public Health Nutrition* 11 (8): 807-821. <https://doi.org/10.1017/S1368980008002346>.
- Suarez, L., K. A. Hendricks, S. P. Cooper, A. M. Sweeney, R. J. Hardy et R. D. Larsen. 2000. "Neural tube defects among Mexican Americans living on the US-Mexico border: effects of folic acid and dietary folate." *Am J Epidemiol* 152 (11): 1017-23. <https://doi.org/10.1093/aje/152.11.1017>.
- Sumar, Nureen et Lindsay McLaren. 2011. "Impact on social inequalities of population strategies of prevention for folate intake in women of childbearing age." *American journal of public health* 101 (7): 1218-1224. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.300018>.
- Thompson, S. J., M. E. Torres, R. E. Stevenson, J. H. Dean et R. G. Best. 2003. "Periconceptional multivitamin folic acid use, dietary folate, total folate and risk of neural tube defects in South Carolina." *Ann Epidemiol* 13 (6): 412-8. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(02\)00460-x](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(02)00460-x).
- Thurston, L., B. Borman et C. Bower. 2023. "Mandatory fortification with folic acid for the prevention of neural tube defects: a case study of Australia and New Zealand." *Child's Nervous System*. <https://doi.org/10.1007/s00381-022-05823-x>.
- Toivonen, Kirsti I., Kirsten A. Oinonen et Katelyn M. Duchene. 2017. "Preconception health behaviours: A scoping review." *Preventive Medicine* 96: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.022>.
- Tort, J., N. Lelong, C. Prunet, B. Khoshnood et B. Blondel. 2013. "Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 120 (13): 1661-1667. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12414>.
- Vandevijvere, S., S. Amsalkhir, H. Van Oyen et R. Moreno-Reyes. 2012. "Determinants of folate status in pregnant women: results from a national cross-sectional survey in Belgium." *European journal of clinical nutrition* 66 (10): 1172-1177. <https://doi.org/10.1038/eicn.2012.111>.
- Vidal. 2015. "Vitamine B9 - Complément alimentaire." VIDAL.
- Wang, H., H. De Steur, G. Chen, X. Zhang, L. Pei, X. Gellynck et X. Zheng. 2016. "Effectiveness of Folic Acid Fortified Flour for Prevention of Neural Tube Defects in a High Risk Region." *Nutrients* 8 (3): 152. <https://doi.org/10.3390/nu8030152>.

- Wang, M., Z. P. Wang, L. J. Gao, R. Gong, X. H. Sun et Z. T. Zhao. 2013. "Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects." *Acta Paediatr* 102 (9): 908-13. <https://doi.org/10.1111/apa.12313>.
- Wang, M., Z. P. Wang, L. J. Gao, R. Gong, M. Zhang, Q. B. Lu et Z. T. Zhao. 2013. "Periconceptional factors affect the risk of neural tube defects in offspring: a hospital-based case-control study in China." *J Matern Fetal Neonatal Med* 26 (11): 1132-8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.770461>.
- Wilkes, Jennifer. 2016. "AAFP Releases Position Paper on Preconception Care." *American Family Physician* 94 (6): 508-510.
- Williams, J., C. T. Mai, J. Mulinare, J. Isenburg, T. J. Flood, M. Ethen, B. Frohnert et R. S. Kirby. 2015. "Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64 (1): 1-5.
- Williams, L. J., C. T. Mai, L. D. Edmonds, G. M. Shaw, R. S. Kirby, C. A. Hobbs, L. E. Sever, L. A. Miller, F. J. Meaney et M. Levitt. 2002. "Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States." *Teratology* 66 (1): 33-9. <https://doi.org/10.1002/tera.10060>.
- World Health Organization. 2015. *Guideline: optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2023. "New WHA resolution to accelerate efforts on food micronutrient fortification."
- Yang, J., S. L. Carmichael, M. Canfield, J. Song, G. M. Shaw et Study the National Birth Defects Prevention. 2008. "Socioeconomic Status in Relation to Selected Birth Defects in a Large Multicentered US Case-Control Study." *American Journal of Epidemiology* 167 (2): 145-154. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm283>.
- Yi, Y., M. Lindemann, A. Colligs et C. Snowball. 2011. "Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: A literature review." *European Journal of Pediatrics* 170 (11): 1391-1400. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1492-8>.
- Zaganjor, Ibrahim, Ahlia Sekkarie, Becky L. Tsang, Jennifer Williams, Hilda Razzaghi, Joseph Mulinare, Joseph E. Sniezek, Michael J. Cannon et Jorge Rosenthal. 2016. "Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review." *PLOS ONE* 11 (4): e0151586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151586>.
- Zhou, Y., K. S. Crider, L. F. Yeung, C. E. Rose, Z. Li, R. J. Berry, S. Li et C. A. Moore. 2022. "Periconceptional folic acid use prevents both rare and common neural tube defects in China." *Birth Defects Res* 114 (5-6): 184-196. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1983>.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2023-SA-0019

Direction générale de
la santé

SOUS-DIRECTION PRÉVENTION DES RISQUES LIÉS
À L'ENVIRONNEMENT ET À L'ALIMENTATION
BUREAU ALIMENTATION ET NUTRITION
DGS-EA3 n° 2
Affaire suivie par : Isabelle de Guido-Vincent-Genod
Tél. : 01.40.56.68.47
Mél. : isabelle.de-guido@sante.gouv.fr

Paris, le 15 JAN. 2023

Nos réf. : D.23-000256

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de l'Anses

Objet : Demande d'avis de l'Anses relatif à l'actualisation de l'état des connaissances sur la prévention des anomalies de fermeture du tube neural par les folates

Définition des anomalies de fermeture du tube neural et leurs conséquences

Les **Anomalies de Fermeture du Tube Neural (AFTN)** ont des expressions cliniques de gravité variable, allant de l'anencéphalie au spina bifida. Le dépistage de ces anomalies est réalisé lors des examens de suivi échographique de la femme enceinte, et la gravité du tableau peut conduire à des interruptions médicales de grossesse (IMG). La prise en charge du spina bifida à la naissance comporte une prise en charge chirurgicale, mais les séquelles associées à ces anomalies peuvent être sévères. Le spina bifida est responsable de handicaps à long terme de l'enfant, pouvant aller jusqu'à des polyhandicaps physiques et cognitifs. **Parmi les facteurs de risque des AFTN, un statut insuffisant en folates chez la mère dans la période entourant la conception est un déterminant majeur.**

Prévalence du déficit en folates sériques

En France, d'après les données de l'étude ESTEBAN réalisée par Santé publique France¹, **la prévalence du risque de déficit en folates sériques a quasiment doublé ces 10 dernières années** chez les femmes adultes en âge de procréer (18-49 ans non ménopausées) passant de 7,2 % en 2006 à 13,4% en 2015. Cette augmentation touche toutes les classes d'âge et est plus particulièrement marquée chez les femmes les moins diplômées (prévalence de 8,6 % en 2006 versus 21,9 % en 2015 chez les femmes déclarant un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat, tandis qu'elle est de 5,8 % en 2015 chez celles déclarant un niveau de diplôme supérieur à Bac+3).

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/esteban-2014-2016-chapitre-dosages-biologiques-des-vitamines-et-mineraux-pas-de-deficit-important-ou-de-carence-a-grande-echelle>

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

Recommandations en vigueur

La HAS recommande une supplémentation en folates, en une prise quotidienne de 400 microgrammes dès que la femme a un souhait de grossesse, par exemple, lors d'une consultation avant la grossesse au moins quatre semaines avant la conception et ce jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée (4^{ème} mois de grossesse) (2009). Mais ceci pose un problème de faisabilité dans la mesure où la survenue d'une grossesse est aléatoire. En pratique, cela suppose que les femmes prennent ce traitement en continu pendant des semaines, voire des mois, jusqu'à ce qu'elles soient enceintes.

Selon l'Enquête Nationale périnatale 2021², la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) par la prise d'acide folique est encore mise en place trop tardivement **puisque moins d'un tiers des femmes commence l'acide folique avant la grossesse**, comme recommandé (28,3% en 2021 versus 23,2% en 2016).

Cadre général de la saisine

Compte-tenu de la précocité de la période pendant laquelle la supplémentation est efficace, la supplémentation seule semble insuffisante. Ainsi, quelques pays ont mis en place, depuis plusieurs années, un enrichissement par la vitamine B9 de vecteurs alimentaires de consommation courante, le plus souvent les farines, parfois seulement le pain ou les produits céréaliers.

Le HCSP, dans son avis relatif à la révision des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes et allaitantes (janvier 2022)³, **recommande de considérer la question de l'enrichissement systématique en folates d'aliments de consommation courante, et la réactualisation de l'avis de l'Anses de 2003 sur la question⁴.**

Il est ainsi demandé à l'Anses de mettre à jour les connaissances sur l'efficacité des folates dans la prévention des AFTN, une analyse de la situation du statut en folates des femmes en désir de grossesse, et les actions de santé publique à mener pour améliorer la prévention des anomalies du tube neural.

En particulier, il est demandé à l'Anses :

- Une analyse bibliographique sur l'efficacité de la supplémentation en acide folique pour réduire le risque de défaut de fermeture du tube neural ;
- L'évaluation du risque d'augmentation de l'incidence des AFTN suite à l'augmentation du risque de déficit en folates observé en France entre 2006 et 2015 (Esteban) en vous fondant notamment sur les données d'évolution de l'incidence d'AFTN en France collectées par Santé publique France (notamment, en 2013 et 2021), au regard des recommandations sur la supplémentation préconceptionnelle ;
- Un parangonnage international identifiant les stratégies et mesures mises en œuvres dans d'autres pays pour réduire les anomalies de fermeture neural et leurs évaluations ;
- Des recommandations d'actions de santé publique à mener en France pour améliorer la prévention des AFTN ;
- Une analyse de la pertinence d'un enrichissement systématique dans l'alimentation.

² <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/enquete-nationale-perinatale-2021>

³ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1165>

⁴ <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-vitamineB.pdf>

Délai de réponse

Le rapport final est attendu en février 2024.

Destinataires pour la réponse mail :

DGS: christel.courcelle@sante.gouv.fr, isabelle.de-guido@sante.gouv.fr

Mes services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire.


Jérôme SALOMON

Annexe 2 : Objectifs et actions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 figurant dans le Programme national nutrition santé (PNNS, 2001-2023), sources documentaires identifiées sur le suivi / l'évaluation des actions, outils de sensibilisation identifiés

Dates du PNNS	Objectifs et actions de prévention primaire des AFTN par la vitamine B9 figurant dans le PNNS	Sources documentaires identifiées sur le suivi / l'évaluation des actions
<p>PNNS 1 (2001-2005)</p>	<p>Objectif nutritionnel spécifique n°2 (sur 9) : « améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer, notamment en cas de désir de grossesse »</p> <p>Section 1.3, guides d'information spécifiques par public, incluant à destination des femmes enceintes ; prévision d'édition d'environ 500 000 guides par public, avec une édition à destination des professionnels. Calendrier : 2002-2004.</p> <p>Section 6.2 : « Amélioration du statut en folates des femmes en âge de procréer, notamment en cas de désir de grossesse »</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objectif : « Réduire l'incidence de ces anomalies » • Actions : <ul style="list-style-type: none"> ○ Poursuivre et développer la sensibilisation des personnels de santé, des enseignants (essentiellement de biologie, Science et Vie de la Terre) et des femmes en âge de procréer, en particulier les jeunes. Cette information sera transmise au travers des centres de planning familial, des PMI, des pharmacies, de la presse féminine, jeune et familiale ○ Conseils nutritionnels adaptés (cf. brochure « Bien se nourrir au féminin » éditée par le CFES avec les ministères de la Santé, de l'Agriculture et de la Pêche), guide alimentaire spécifique ○ Préconiser une supplémentation systématique en folates en cas de projet de grossesse. ○ Supplémenter à dose suffisante les femmes particulièrement à risque. • Calendrier : 2001-2005 : éducation, information ; 2002 et années suivantes supplémentation 	<p>Hercberg, Serge. « Eléments de bilan du PNNS (2001-2005) et Propositions de nouvelles stratégies pour le PNNS2 (2006-2008). Pour une grande mobilisation nationale de tous les acteurs pour la promotion de la nutrition en France. », 2006.</p> <p>Hercberg, Serge, Stacie Chat-Yung, et Michel Chauillac. « The French National Nutrition and Health Program: 2001–2006–2010 ». <i>International Journal of Public Health</i> 53, n° 2 (avril 2008): 68-77.</p> <p>Castetbon, Katia, Lionel Lafay, Jean-Luc Volatier, Hélène Escalon, Corinne Delamaire, Michel Chauillac, Bernard Ledésert, et Serge Hercberg. « Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) : bilan des études et résultats observés ». <i>Cahiers de Nutrition et de Diététique</i> 46, n° 2 (mai 2011): S11-25. https://doi.org/10.1016/S0007-9960(11)70014-1.</p> <p>Herrera-Araujo, Daniel. « Folic Acid Advisories: A Public Health Challenge? » <i>Health Economics</i> 25, n° 9 (septembre 2016): 1104-22. https://doi.org/10.1002/hec.3362.</p>

<p>PNNS 2 (2006-2010)</p>	<p>Objectif nutritionnel spécifique n°3 : « Améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer, notamment, en cas de désir de grossesse, pour diminuer l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural »</p> <ul style="list-style-type: none"> • mesure générale d'augmentation de la consommation des fruits et légumes • diffusion de la plaquette PNNS (INPES) sur les folates • formation des professionnels de santé • supplémentation systématique (avec doses adéquates) des femmes consultant pour un désir de grossesse ou en tout de début de grossesse <p>Recommandation liée à la maternité – action nouvelle : « Mettre en œuvre, en 2007, l'engagement conventionnel des médecins traitants dans la prévention des facteurs de risque chez la femme enceinte tel que prévu par la convention médicale et son avenant n°12⁸⁰. Ces actions se feront tant dans le domaine de la nutrition avec comme objectifs de diminuer la prévalence de l'anémie ferriprive, l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural, de réduire l'excès de chlorure de sodium qu'en terme de prévention et de prise en charge du surpoids ou de l'obésité pendant et après la grossesse ».</p>	<p>BVA-INPES. « Connaissances, perceptions et pratiques des professionnels de santé à l'égard des prescriptions d'une supplémentation orale en folates », 2008.</p> <p>Menninger, DJ, G Lecoq, J Guedj, P Boutet, JB Danel, et G Mathieu. « Evaluation du programme national nutrition santé PNNS2 (2006-2010) ». IGAS-CGAAER, avril 2010.</p>
<p>PNNS 3 (2011-2015)</p>	<p>Objectif n°3 : « Améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels, notamment chez les populations à risque »</p> <p>Sous-objectif général 3-6 : améliorer le statut en folates des femmes en âge de procréer</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS 3-6-1 : réduire de 30 % au moins, en 5 ans, la proportion des femmes en âge de procréer (15-49 ans) ayant un risque de déficit en folates (taux de folates plasmatiques < 3 ng/mL). • OS 3-6-2 : réduire de 20 % au moins, en 5 ans, la proportion de femmes ayant des apports en folates inférieurs au BNM. • OS 3-6-3 : augmenter de 50 % au moins, en 5 ans, le nombre d'unités de comprimés d'acide folique (0,4 mg) prescrits pour un projet de grossesse. 	<p>De Batz, Charles, Felix Faucon, et Dominique Voynet. « Evaluation du programme national nutrition santé 2011-2015 et 2016 (PNNS 3) et du plan obésité 2010-2013 ». Inspection générale des affaires sociales (IGAS), 2016.</p> <p>Ministères de la Santé et des Solidarités (2020, 2021). Réponses aux questions parlementaires n°8592 (Assemblée nationale) et 19669 (Sénat).</p> <p>Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). « Pour une Politique nationale nutrition santé en France, PNNS 2017-2021 ». Avis et Rapports, septembre 2017.</p>

⁸⁰ Arrêté du 23 mars 2006 portant approbation de l'avenant n° 12 à la convention nationale des médecins généralistes et des médecins spécialistes. Consulté le 22 février 2024. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000638584>.

<p>PNNS 4 (2019-2023)</p>	<p>Objectif 10 : Accompagner les femmes avant, pendant et après leur grossesse, et durant l'allaitement maternel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Action 26 : « Promouvoir la supplémentation en acide folique chez les femmes en désir de grossesse » : « (...) En complément de la promotion d'une alimentation conforme aux recommandations du PNNS (notamment des apports suffisants en légumes), une supplémentation systématique de folates en une prise quotidienne de 400 microgrammes est recommandée dès que la femme a un souhait de grossesse, au moins 4 semaines avant la grossesse et jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée. En France, d'après les données ENNS (2006-2007), près de 7% des femmes en âge de procréer (15-49 ans) présentaient un risque de statut déficitaire en folates. Les résultats de l'Enquête Nationale Périnatale de 2016 montrent que la proportion de femmes ayant commencé à prendre de l'acide folique avant leur grossesse a augmenté entre 2010 et 2016, passant de 14,8% à 23,2%. Elle reste beaucoup trop limitée. Une promotion de cette supplémentation en direction des professionnels de santé (notamment médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes, gynécologues obstétriciens) ainsi qu'auprès des femmes sera organisée ». <ul style="list-style-type: none"> ○ Pilote : DGS ○ Acteurs : Santé publique France – CNAM – DSS ○ Indicateurs : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Évolution des ventes de suppléments de folates à 0,4 mg, Proportion de femmes enceintes ayant pris un supplément au moment adéquat ; ▪ Mise en ligne des recommandations actualisées sur manger-bouger.fr, Agirpourbébé, nombre d'outils distribués. 	<p>Un nouveau plan de diffusion de la campagne sur les folates « je pense bébé, je pense B9 » (affiche et brochure) auprès des professionnels de santé a démarré en mars 2024 (plus de 150 000 points de diffusion par courrier et emailing) (source : Santé Publique France).</p>
---	---	--

	<p>Mesures du Plan national de santé publique (PNSP) :</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 mesures phares dans le champ de la nutrition dont : « Généraliser les pratiques de supplémentation en folates pour les femmes enceintes et en désir de maternité à travers des campagnes de sensibilisation des femmes et des professionnels de santé concernés ».	
--	--	--

Outils de sensibilisation identifiés

A destination des femmes

- Inpes. Brochure / Affiche *Vous avez un projet de bébé ? Pensez dès maintenant à la vitamine B9... et parlez-en à votre médecin.*
- Inpes. 2007. Guide *nutrition pendant et après la grossesse.*
- Inpes. Brochure *Les folates, n'attendez pas d'être enceinte pour les inviter à table !*
- Santé Publique France. 2021. Brochure / Affiche *Je pense bébé, je pense B9.*
- Portail web du PNNS manger-bouger.fr, rubrique « La vitamine B9, le bon réflexe pour bien préparer sa grossesse ». <https://www.mangerbouger.fr/manger-mieux/a-tout-age-et-a-chaque-etape-de-la-vie/les-recommandations-et-conseils-avant-pendant-et-apres-la-grossesse/la-vitamine-b9-le-bon-reflexe-pour-bien-preparer-sa-grossesse>
- Portail web des 1000 premiers jours, p.ex. rubrique « cuisine » ; « la consultation de préparation à la grossesse ». <https://www.1000-premiers-jours.fr>
- Portail web de l'Assurance maladie, rubriques « Adapter son alimentation pendant la grossesse ; Consulter avant d'être enceinte : la consultation préconceptionnelle ; Modifier ses habitudes de vie avant d'être enceinte ». <https://www.ameli.fr/val-de-maine/assure/sante/devenir-parent/grossesse/grossesse-en-bonne-sante/grossesse-alimentation/alimentation-grossesse>

A destination des professionnels

- Inpes. 2007. Guide nutrition avant et pendant la grossesse. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé.
- Inpes. 2012. Fiche « les essentiels de l'INPES »: folates et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment.
- PNNS. Fiche *Les Folates. Un apport nutritionnel essentiel dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN).*

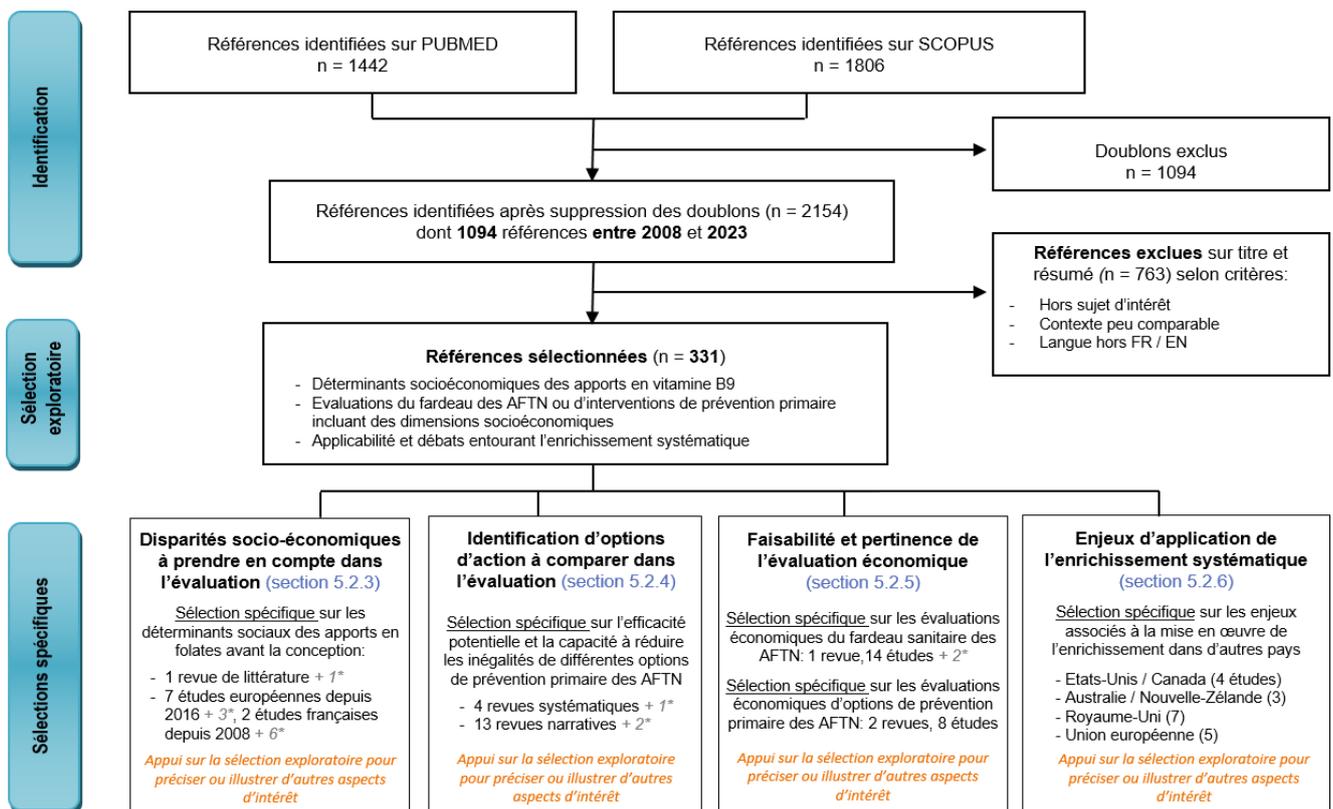
Annexe 3 : Méthodologie de recension de littérature scientifique

Le cadrage de l'analyse socio-économique (ASE) (cf. section 5.2.1 du rapport) a amené à retenir plusieurs thèmes pour la recension et la sélection d'articles scientifiques: les déterminants sociaux et inégalités associés à la prévention des AFTN par la vitamine B9 ; l'identification des options d'action à comparer à l'enrichissement systématique dans une évaluation socio-économique ; la faisabilité de l'évaluation socio-économique en tant que telle ; les enjeux d'application d'un enrichissement systématique en vitamine B9. Après de premières explorations, une démarche de recension de littérature en 3 temps a été adoptée :

- Identification des articles par équation de recherche appliquée dans deux bases
- Première sélection, exploratoire, en appliquant des critères d'éligibilité
- Deuxième sélection, spécifique, visant à cibler les contenus les plus pertinents

Le détail de cette démarche est représenté sur le diagramme ci-dessous puis explicitée.

Figure : diagramme représentant les étapes de recension de la littérature scientifique



* issus d'une recherche manuelle après examen de listes de références bibliographiques recensées ou d'autres sources (identifiées par les experts ou dans la littérature grise)

1. Identification des articles

La structure PICO / PECO ci-dessous permet de présenter les orientations de la recherche documentaire spécifique à l'ASE:

Tableau : orientations de la recherche documentaire selon les dimensions PICO / PECO

Dimensions PICO / PECO	Orientation de la recherche documentaire
<u>Population</u> (ou sujets étudiés)	Femmes en âge de procréer et leur nourrisson
<u>Intervention</u> ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme) / <u>Exposition</u>	Enrichissement systématique de denrées alimentaires en vitamine B9
<u>Comparateur</u> scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée	Supplémentation (prise de compléments alimentaires) en vitamine B9, autres interventions de prévention primaire des AFTN
<u>Outcome</u> (résultat d'intérêt événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité; effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminants socio-économiques d'apport en vitamine B9 et enjeu de réduction des inégalités associées - Bénéfices, risques et coûts associés à l'intervention et ses comparateurs (évaluations socio-économiques) - Perceptions et processus relatifs à l'élaboration et la mise en œuvre de l'intervention par rapport aux comparateurs

Dans le temps imparti, la recension des écrits n'avait pas vocation à remplir les conditions d'une revue systématique de la littérature pour chaque 'outcome' d'intérêt. Elle se voulait initialement large, permettant de repérer les écrits de synthèse (revues systématiques, revues narratives, expériences dans d'autres pays) sur les thématiques d'intérêt pour l'ASE.

Pour ce faire, les bases de données **Scopus** et **Pubmed** ont été utilisées et les ensembles de mots-clés listés dans le tableau ci-dessous ont été combinés selon l'équation suivante⁸¹ : 1 ET 2 ET (3 OU 4)

Tableau: détail de l'équation de recherche utilisée pour la recension de littérature académique

1. AFTN	2. Prévention par les folates	3. Déterminants et évaluations socio-économiques	4. Mise en œuvre débats, controverses
"neural tube defects" [MeSH] "neural tube defect" [Text Word] "neural tube defects" [Text Word] "spina bifida" [Text Word] anencephaly [Text Word]	"Folic acid" [MeSH] "Folic acid" [Text Word] "Folic acids" [Text Word] Folate* [Text Word] "vitamin B9" [Text Word] "vitamins B9" [Text Word] Supplement* [Text Word] Fortifi* [Text Word] Enrich* [Text Word] Prevent* [Text Word] Policy* [Text Word] Policie* [Text Word] "Public Health" [Text Word]	Socioeconomic* [Text Word] Socio-economic* [Text Word] "Social impact" [Text Word] "Social impacts" [Text Word] Cost* [Text Word] Economic* [Text Word] "Social Burden" [Text Word] "Financial Burden" [Text Word] "Resource use" [Text Word]	Debate* [Text Word] Controvers* [Text Word] Politic* [Text Word] Implement* [Text Word] Applicab* [Text Word] Accept* [Text Word] Feasib* [Text Word] Ethic* [Text Word] Position* [Text Word] Opinion* [Text Word] Perception* [Text Word] Oppos* [Text Word]

⁸¹ Recension en date du 23/6/23. La syntaxe présentée dans ce tableau correspond au Thésaurus PUBMED. Des adaptations mineures ont été effectuées pour proposer une équation analogue sur SCOPUS.

Cette stratégie a conduit à l'identification de 1442 articles sur PUBMED et 1806 articles sur SCOPUS. Après retrait des doublons à l'aide du logiciel Cadima, un total de 2154 articles ont été repérés et importés sur le logiciel Zotero.

La recension visant en premier lieu à identifier des écrits de synthèse permettant de dresser un état des connaissances relativement actualisé, le choix a été fait de se concentrer sur les travaux publiés au cours des 15 dernières années (2008-2023). Cette période permet d'inclure des revues de littérature qui n'auraient pas été actualisées depuis plusieurs années.

L'étape d'identification a permis de retenir **1094 articles** publiés entre 2008 et juin 2023.

2. Sélection exploratoire

L'étape de sélection exploratoire visait à identifier des articles d'intérêt potentiel après consultation des titres et résumés associés à chaque référence⁸². Les critères d'éligibilité suivants ont été appliqués :

- Sujets d'intérêt:
 - *Vitamine B9 / acide folique en prévention des AFTN* : les articles devaient avoir parmi leurs objets principaux les apports en vitamine B9 / en acide folique dans une perspective de prévention des AFTN.
 - Si ces objets étaient abordés dans l'article parmi de nombreux autres (ex. diverses pathologies, effets de diverses vitamines), la référence n'a pas été retenue.
 - *Prévention primaire* : les articles devaient inclure une section de résultats relative à la prévention primaire des AFTN, par exemple en lien avec une alimentation adaptée concernant les folates, la supplémentation en acide folique ou l'enrichissement (volontaire ou obligatoire) de denrées alimentaires en acide folique. Ont notamment été écartés les travaux portant sur :
 - L'étiologie des AFTN (aspects biologiques ou cliniques)
 - L'efficacité clinique / épidémiologique de la supplémentation en acide folique sur la prévention des AFTN sans considérations socio-économiques (couvert dans les autres sections du rapport d'expertise)
 - Les interventions de prévention secondaire / tertiaire et la prise en charge médicale / psychosociale des AFTN, sauf si ces études abordaient des questions d'évaluation socio-économique.
- Contexte : en vue de tirer des enseignements issus d'autres pays où la situation sanitaire et socio-économique est relativement comparable à celle de la France sur le sujet étudié, seules les études portant sur les pays pour lesquels l'indice de développement humain (IDH) était supérieur à 0,8 (catégorie « très élevée ») ont été conservées.
- Langue : par souci de faisabilité et de respect des délais, seuls les articles publiés en français ou en anglais ont été retenus.

A l'issue de cette étape **331 articles d'intérêt potentiel** ont été retenus (voir diagramme).

⁸² Tri réalisé en ordre chronologique inverse par un seul agent de l'équipe de coordination (DiSSES)

3. Sélections spécifiques

A partir du corpus de littérature sélectionnée à l'étape précédente, des sélections spécifiques d'articles d'intérêt en lien avec les pans d'analyse découlant du cadrage de l'ASE (sections 5.2.3 à 5.2.6 du présent rapport) ont été entreprises. Le résultat est résumé dans le diagramme présenté précédemment.

En complément de la recension réalisée sur PUBMED et SCOPUS, d'autres références d'intérêt ont été identifiées par d'autres moyens et ont été incluses dans la sélection (repérage dans les listes bibliographiques des articles sélectionnés, transmission par les experts rapporteurs, etc.)⁸³. Ces autres références sont mentionnées en *gris et italique* dans le diagramme.

Outre ces sélections ciblées de publications, le reste du corpus d'articles constitué à l'étape exploratoire (n=331) a pu être mobilisé pour préciser ou illustrer d'autres aspects d'intérêt au cours de l'ASE.

⁸³ Au fil de l'expertise, il est apparu que certaines de ces références avaient pu échapper à la recension initiale via PUBMED / SCOPUS car couvrant d'autres aspects que les seuls vitamine B9 / acide folique ou que la prévention des AFTN. Ces références portent par exemple sur la santé pré-conceptionnelle ou la prise de suppléments vitaminiques à des fins de santé diverses.

Annexe 4 : Extraction de données sur la proportion de femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché rapportant une prise d'acide folique (AF) tel que recommandé, et facteurs associés (études européennes⁸⁴ hors France publiées depuis 2016)

Auteurs (date), pays, revue	Type d'étude, caractéristiques de l'échantillon	Proportion de femmes prenant de l'AF avant conception	Analyses statistiques	Déterminants comportementaux de la prise d'AF avant conception ^{a,b}	Déterminants socio-économiques de la prise d'AF avant conception ^{a,b}	Biais de sélection
Ben Natan, Brandin Rimkus et Tseytlin Eryomine (2018) Israël <i>Int J Nurs Pract</i>	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive transversale Echantillon non-représentatif de femmes nées en Israël (n=100) et en ex-URSS (n=100), enceintes ou ayant un projet de grossesse 	<i>Pas de résultat d'ensemble: étude sur la capacité de prédiction de la théorie du comportement planifié (TCP, Ajzen) et les différences selon le pays de naissance</i>	<p>Différences entre groupes : test de Student (P < 0.01)</p> <p>Corrélation entre variables par un Test de Pearson et analyse de régression pour la capacité de prédiction de la TCP (P < 0.05)</p>	<p>Modèle théorique expliquant 88,7 % de la variance dans l'intention des femmes de prendre de l'acide folique, la variable la plus influente étant les attitudes comportementales (positives ou négatives).</p> <p><i>Autres variables influentes : contrôle perçu et croyances associées, perception des normes.</i></p>	Prise d'AF comme recommandé lors de grossesses précédentes plus fréquente chez les femmes nées en Israël (50,8%) vs nées en ex-URSS (20,3%)	Risque élevée : petit échantillon de convenance sans précision sur les circonstances de recrutement
Cawley et al. (2016) Irlande <i>J Public Health (Oxf)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive transversale Echantillon de femmes se présentant pour leur 1^{er} examen prénatal dans un grand hôpital universitaire et acceptant de participer à l'étude (n=587) 	Prise d'AF avant la conception : 42,9% Prise d'AF depuis la 12 ^{ème} semaine avant la conception: 24,7%	<p>Analyse univariée par régression logistique binaire</p> <p>Modèle de régression multivariée pour étude des facteurs significatifs en analyse univariée (P<0,05)</p>	<p>Prise d'AF avant conception plus fréquente chez les femmes :</p> <p><u>Analyse univariée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant planifié leur grossesse (62,1%) (vs 13,5% sinon) - ne fumant pas (46,5%) (vs 17,8%) - ayant suivi un traitement de l'infertilité (91,7%) (vs 43,6%) <p><u>Analyse multivariée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant planifié leur grossesse <p><i>Non significatif : IMC, avoir déjà eu des enfants</i></p>	<p>Prise d'AF avant conception plus fréquente chez les femmes</p> <p><u>Analyse univariée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dont l'âge > 30 ans (54,7%) (vs 10% si < 22 ans) - au niveau d'éducation plus élevé (66,7%) (vs moins élevé : 31,8%) - n'étant pas en situation de pauvreté relative (51%) (vs. 17%) - mariées (56,8%) (vs 28,9%) <p><i>Non significatif : temps de résidence en Irlande, lieu de naissance, insécurité budgétaire relative</i></p>	Risque faible : 24 refus pour cause de temps, profil démographique de l'échantillon similaire à celui de la population fréquentant l'hôpital (jugée diversifiée par les auteurs)
Herter-Aeberli et al. (2020)	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive transversale (2015-16) Echantillon de femmes en bonne santé vivant 	Prise d'AF au moins un mois	Test de χ^2 (P<0,05)		Prise de suppléments au bon moment :	Risque élevé : petit échantillon, niveau d'éducation des participantes

⁸⁴ Relatives à des pays situés dans la zone OMS Europe

<p>Suisse germano- phone <i>Nutrients</i></p>	<p>dans le territoire germanophone enceintes ou ayant déjà des enfants (n=200), volontaires après diffusion de l'enquête en ligne via médecins généralistes, à l'Ecole Polytechnique de Zurich, l'entourage des chercheurs et les médias sociaux</p>	<p>avant la conception : 38%</p>			<ul style="list-style-type: none"> ▪ 41% de femmes avec diplôme de l'enseignement supérieur (vs 16% sans ce niveau de diplôme) ▪ 43% des femmes dans la plus haute catégorie de revenus (vs 21% dans la plus basse) 	<p>beaucoup plus élevé que la population générale</p>
<p>Iglesias-Vázquez <i>et al.</i> (2022) Espagne <i>Br. J. Nutr.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude descriptive transversale ▪ Echantillon de femmes enceintes espagnoles (bonne santé) recrutées avant la 12^{ème} semaine de grossesse (n=791) en centres de soins primaires à l'échelle d'une ville, lors de leur 1^{ère} visite de routine avec la sage-femme (2013-17) 	<p>Prise d'AF depuis la 12^{ème} semaine avant la conception jusqu'à la 4^{ème} semaine de grossesse: 9,4%* <i>* dont 3% à une dose ≥1000µg /j</i></p>	<p>Test de χ^2 (P<0,05)</p>	<p>Probabilité plus élevée de commencer la prise d'AF <u>durant</u> la période péri-conceptionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - planification de la grossesse - forte adhésion au régime méditerranéen <p><i>Non significatif : IMC au moment de la prise, tabagisme au moment du recrutement, avoir déjà eu des enfants</i></p>	<p>Probabilité plus élevée de commencer la prise d'AF <u>durant</u> la période péri-conceptionnelle chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âgées de 25 à 35 ans - à revenus de niveau moyen - caucasiennes <p>Probabilité plus élevée de ne pas prendre d'AF ou de commencer la prise d'AF <u>hors</u> de la période péri-conceptionnelle chez les femmes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - âgées de moins de 25 ans - à bas revenus - non-caucasiennes 	<p>Risque modéré : échantillon de taille moyenne, représentativité sociodémographique non précisée, pas de précision sur le taux de participation.</p>
<p>Kinnunen <i>et al.</i> (2017) Norvège <i>BMC Pregnancy and Childbirth</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude descriptive à partir d'une cohorte (2008-10) ▪ Echantillon* de femmes enceintes (bonne santé) recrutées en centres de soins primaires (Oslo) (n=811) <i>* Forte proportion de patients issus de minorités ethniques</i> 	<p><i>Pas de résultat pour l'ensemble de l'échantillon (étude axée sur les différences entre groupes ethniques)</i></p>	<p>Différence générale entre groupes ethniques : test de χ^2 (P<0,001)</p> <p>Modèles de régression multivariée pour l'étude des facteurs associés à la prise d'AF préconception (P<0,05)</p>	<p>Facteurs associés à l'absence de prise d'AF avant la grossesse :</p> <p><u>Analyse multivariée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ne pas planifier de grossesse (<i>indépendamment de l'origine ethnique</i>) ▪ avoir déjà eu des enfants 	<p>Prise d'AF avant grossesse plus fréquente chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ européennes (30,1%) vs autres groupes ethniques (7,1 à 13,6%) ▪ plus éduquées dans la plupart des groupes ethniques <p>Facteurs associés à l'absence de prise d'AF avant la grossesse</p> <p><u>Analyse multivariée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niveau d'éducation moins élevé ▪ non maîtrise de langue norvégienne (<i>ajustements pour ces facteurs atténuant l'association entre origine ethnique et prise d'AF préconception</i>) 	<p>Risque modéré : échantillon de taille moyenne, représentatif des principaux groupes ethniques à Oslo, taux de participation relativement élevé pour chaque groupe</p>
<p>Maraschini <i>et al.</i> (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude descriptive transversale (2013-14) ▪ Echantillon de femmes ayant accouché (n=562) 	<p>Prise Péri-conceptionnelle : 19,4%</p>	<p>Régression logistique ajustée selon le type de soin prénatal reçu (public ou privé) :</p>	<p>Tendance à prendre de l'AF comme recommandé plus élevée</p> <p><u>Chez les femmes</u> :</p>	<p>Tendance à prendre de l'AF comme recommandé plus élevée parmi les femmes ayant planifié leur grossesse :</p>	<p>Risque modéré : échantillonnage visant 200 naissances</p>

<p>Italie <i>Ann. Ist. Super. Sanita</i></p>	<p>dans 3 maternités (1 grande, 2 petites) de la région Lazio</p>	<p><i>Réception d'information sur l'AF avant la grossesse : 42,0%</i></p>	<p>rappports de côtes, IC à 95%</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ayant planifié leur grossesse (23,4%) (vs 1%) ▪ les femmes primipares (22.2%) (vs multipares : 16,2%). <p><u>Parmi les femmes ayant planifié leur grossesse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antécédents de problèmes obstétriques (37,9%) (vs 18,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ âgées de 30 à 34 ans (29,5%) (vs ≤ 29 : 13,6%) ▪ ayant un niveau d'éducation le plus haut (34,1%) (vs le moins haut : 9,3%) ▪ employées (29%) (vs sans activité professionnelle : 14,5%) <p><i>Non significatif : nationalité italienne ou étrangère</i></p>	<p>consécutives par maternité ; représentativité sociodémographique investiguée mais non décrite ; résultats spécifiques à une seule région</p>
<p>Nilsen <i>et al.</i> (2016) Italie <i>Ital J Pediatr</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude descriptive transversale (2012) ▪ Echantillon de femmes (n=2189) venant d'accoucher* dans 7 maternités situées dans 6 régions <p><i>* en cours de grossesse pour une région</i></p>	<p>Prise d'AF avant la conception (depuis avant les dernières règles jusqu'à la fin du 1^{er} trimestre) : 23,5%</p> <p><i>(dont 93% quotidiennement)</i></p>	<p>Différence entre groupes: test de χ^2 (P<0,05)</p> <p><u>Rapports de prévalence :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brut estimé par modèles de régression log-binomiale - ajusté pour âge maternel, parité, éducation maternelle, statut matrimonial, nationalité italienne, intention de grossesse, visite médicale pré-conceptionnelle, traitement de l'infertilité, tabagisme maternel avant grossesse 	<p>Proportion plus élevée de femmes prenant de l'AF avant la conception :</p> <p><u>Facteurs restant significatifs après ajustement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - enceintes pour la 1^{ère} fois (26,9%) (vs 7,1% à partir de 3 enfants) - ayant planifié leur grossesse (32,2%) (vs 6,6%) - ayant sollicité une visite médicale pré-conceptionnelle (42,8%) (vs 10%) - suivant des traitements contre l'infertilité (57,8%) (vs 20,9%) - présentant une maladie chronique (34,1%) (vs 22,3%) <p><i>Non significatif : IMC et, après ajustement, stimulation ovarienne et tabagisme</i></p>	<p>Proportion plus élevée de femmes prenant de l'AF avant la conception :</p> <p><u>Facteurs restant significatifs après ajustement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un âge >30 ans (24-30%) (vs 5,4% si < 25 ans) - ayant un diplôme universitaire (31,1%) (vs 9,4% primaire), - mariée/en concubinage (24,8%) (vs 12,2% sans conjoint) <p><i>Non significatif : statut professionnel et, après ajustement, citoyenneté italienne</i></p>	<p>Risque modéré : taille d'échantillon élevé, reposant sur plusieurs maternités et régions ; taux de participation non précisé.</p>
<p>Nilsen <i>et al.</i> (2019) Norvège <i>Nutrients</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enquête nationale descriptive (1999-2016) ▪ Registre de naissances répertoriant les femmes ayant accouché (n=612 054), la prise d'AF, et le statut d'immigration. 	<p><i>Pas de résultat pour l'ensemble de l'échantillon (étude axée sur les différences entre groupes ethniques)</i></p>	<p>Régression logistique binaire : rapports de côtes, IC à 95%</p> <p>Catégorie d'immigration, pays de naissance et durée de résidence incorporés dans les modèles de régression en tant que variables catégorielles indépendantes.</p>		<p>Proportion plus élevée de femmes prenant de l'AF avant la conception chez les femmes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nées en Norvège de parents nés en Norvège (29%), vs. de 1^{ère} et 2^{ème} génération d'immigration (21% et 26% respectivement) <p>Proportions en hausse au cours de la période, notamment pour 2014-2016 : 43% chez les femmes nées en Norvège de parents nés en Norvège, vs. 32% et 38% respectivement chez les femmes de 1^{ère} et 2^{ème} génération d'immigration (différences se maintenant au cours de la période, après ajustement pour co-variables)</p>	<p>Risque faible : très large échantillon (~ population) constitué à partir d'un registre national de naissance exhaustif</p>

					Proportion qui augmente avec la durée de résidence, pour la plupart des pays d'origine	
--	--	--	--	--	--	--

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; IMC : indice de masse corporelle

^a résultats présentés lorsque statistiquement significatifs ; précision apportée lorsque des analyses de régression uni-variée ou multivariée ont été effectuées

^b la proportion par sous-groupes de femmes déclarant prendre de l'AF avant la conception est indiquée lorsque rapportée dans les publications

Annexe 5 : Extraction de données sur la proportion de femmes ayant un projet de grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché rapportant une prise d'acide folique (AF) tel que recommandé, et facteurs associés (études françaises, 2008-2023)

Auteurs (date), revue	Type d'étude, caractéristiques de l'échantillon	Proportion de femmes prenant de l'AF avant conception	Analyses statistiques	Déterminants comportementaux de la prise d'AF avant conception ^{a,b *¶}	Déterminants socio-économiques de la prise d'AF avant conception ^{a,b *¶}	Biais de sélection
Camier <i>et al.</i> (2019) <i>Nutrients</i>	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive à partir de la cohorte de naissances ELFE n=14 156 femmes, échantillon représentatif à l'échelle nationale, sélection aléatoire de 349 unités de maternité (2011) 	Prise d'AF durant la période péri-conceptionnelle : 26% <i>Prise d'AF après la période péri-conceptionnelle : 10%</i> <i>Pas de supplémentation : 64%</i>	Différence entre groupes en analyse bi-variée par test de χ^2 (P<0,0001) Associations entre variables sociodémographiques et supplémentation en AF testées par régression logistique multinomiale multivariable (P<0.0001)	Proportion de femmes prenant de l'AF en période péri-conceptionnelle (vs pas de prise d'AF) : Plus élevée (analyse bivariée seulement): - en cas de planification de la grossesse (31,6% vs 15,3% sinon) - en cas de traitement de l'infertilité (49,6% vs 26,2% sinon) Moins élevée (analyse multivariée) - multipares (11-27% vs 35,4% chez les nullipares) - en surpoids avant la grossesse - fumeur durant la grossesse (18-22% vs 33.7% chez celles ayant arrêté avant)	Proportion de femmes prenant de l'AF en période péri-conceptionnelle (vs pas de prise d'AF) : Moins élevée (analyse multivariée) - < 25 ans (15,1% vs 39,3% si \geq 35 ans) - niveau d'éducation le moins élevée (11,8% vs 43,4% pour le plus élevé) - revenu du foyer le plus bas (12,3% vs 45,9% pour le plus haut) - sans emploi (20,6% vs 33,7%) - monoparentales (11,1% vs 30,6% pour une composition familiale traditionnelle)	Risque faible : très large échantillon ; taux de participation des parents : 51% ; redressement de l'échantillon (calage sur marges) pour tenir compte de l'échantillonnage et du retrait de consentement après la 1 ^{ère} année.
de la Fournière <i>et al.</i> (2020) <i>Nutrients</i>	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive à partir de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires^c (EGB, 2006-2016) pour les services de médecine générale couverts par l'assurance maladie (n = 186 061 grossesses), représentatif de la population française Données du SNDS provenant des bases SNIIRAM et PMSI (données sur la pharmacie) 	Prescription d'AF délivrée entre le mois précédant la conception et les 12 premières semaines de grossesse (selon déclaration de grossesse dans le registre national de données mères-enfants) : 14,3% <u>Dont 30,9% avant le début de la grossesse</u>	Calcul de taux avec un intervalle de confiance à 95%	N/A	N/A	Risque modéré : EGB très large représentant une sélection aléatoire de 1/97 de la population française ; délivrance d'AF sur prescription en pharmacie n'étant pas synonyme d'adhésion au traitement et excluant la prise d'AF sans prescription ^d (a priori limitée en fin de période).

<p>Guillaume <i>et al.</i> (2020) <i>Santé Publique</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Etude transversale à partir d'une enquête descriptive prospective multicentrique dans les services de suite de couches de 3 maternités du bassin marseillais (2018) Participation de femmes ayant accouché au moment de l'enquête (n=200) 	<p>Prise d'AF en période périconceptionnelle : 36,3%</p> <p><u>Observance</u> : bonne : 65,9% ; irrégulière (non-quotidienne) : 29,7% ; non-observance : 4%</p> <p><i>Prise d'AF pendant la grossesse : 45,5%</i></p>	<p>Tests de χ^2 pour les associations entre variables qualitatives</p> <p>Tests de Student pour les associations entre variables quantitatives</p>	<p>Motifs d'observance irrégulière et/ou de non-observance de la prise de suppléments d'AF prescrits :</p> <ul style="list-style-type: none"> Oublis (77,4%), survenue d'effets indésirables (16,1%), utilité de la supplémentation non comprise (16,1%) Parmi les femmes ayant reçu une prescription : 32,1 % déclarant n'avoir retenu aucune information sur la supplémentation en AF ; 42,9% en ont une perception partielle ou incorrecte. <p>Meilleure observance de la prise de suppléments (fer, AF ou vit. D) chez les femmes primipares que chez les femmes multipares.</p>	<p>Facteurs socio-économiques et observance de la prise de suppléments prescrits :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pas de différence significative selon l'âge et le niveau d'études des femmes (baccalauréat ou niveau collège) Meilleure observance chez les patientes non affiliées à la CMU ou à une autre aide sociale 	<p>Risque élevé: petit échantillon ; taux de participation non renseigné ; stratification selon % d'accouchements dans les différents niveaux de maternité en France ; vérification du profil socio-démographique de l'échantillon en comparaison à l'ENP.</p>
<p>Klein, Poilblanc et Goichon (2009) <i>La Revue Sage-Femme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Enquête descriptive Echantillon de patientes hospitalisées en suites de couches à la maternité du CHU d'Angers (n=75) en nov-déc. 2007 sur 5 jours non consécutifs 	<p>Prise d'AF en période périconceptionnelle : 17%</p> <p><i>Prise d'AF pendant la grossesse : 47%</i></p>	<p>Statistiques descriptives</p>	<p>N/A</p> <p><i>Connaissances sur l'AF :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 66,7 % des femmes interrogées ayant déjà entendu parler de l'AF Seules 16 % capables de préciser le rôle de l'acide folique en période périconceptionnelle. 	<p>N/A</p>	<p>Risque élevé: petit échantillon ; recrutement lors de 5 journées non-consécutives mais taux de participation non renseigné</p>
<p>Luton <i>et al.</i> (2014) <i>Int J Gynaecol Obstet</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Etude rétrospective sur les comportements de santé pré-conceptionnelle (2008) Enquête auprès de femmes ayant accouché dans 23 maternités en France (n=401); passation dans la semaine suivant l'accouchement. 	<p>Prise de compléments alimentaires* au cours de la période pré-conceptionnelle : 21,6%</p> <p><i>* 84,7% ont déclaré que le complément contenait de l'AF</i></p>	<p>Statistiques descriptives</p>	<ul style="list-style-type: none"> Projet de grossesse chez 88,3% des femmes; parmi elles, 28,6% avaient pris un complément Sources d'information chez les femmes ayant pris un complément alimentaire prénatal : 72,1% conseillées par leur médecin ; 4,7% sur recommandation par un pharmacien <ul style="list-style-type: none"> Consultation d'un médecin dans les 6 mois précédant la conception chez 80,2% des femmes; seules 13,8% d'entre elles ont discuté de leur projet de grossesse lors de cette visite. 	<p>NA</p>	<p>Risque élevé: échantillon de taille moyenne ; pas de précision sur les critères de sélection des maternités ; taux de réponse de 65,3% dans les maternités publiques et 34,7% dans les maternités privées</p>

<p>Pouchieu <i>et al.</i> (2013) <i>Plos One</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Etude à partir de la cohorte prospective Nutrinet-Santé en ligne Femmes volontaires ayant joint la cohorte avant sept. 2012 et complété le questionnaire sur les compléments alimentaires (n=903) 	<p>Prise d'AF durant le 1^{er} trimestre de grossesse : 50,2%</p>	<p>Utilisateurs et non-utilisateurs de suppléments d'AF comparés au moyen d'une analyse logistique non conditionnelle ajustée selon l'âge (P au moins <0,05)</p> <p>Calcul de rapports de côtes avec IC à 95%</p>	<p>Propension plus élevée à prendre un supplément d'AF (<i>pas de distinction entre avant et après la conception</i>) chez les femmes enceintes primipares</p> <p>Moyen d'atteinte de la dose d'AF recommandée de 0,4 mg/jour (<i>pas de distinction entre avant et après la conception</i>) : via l'alimentation pour 27% des femmes enceintes; proportion plus élevée chez les utilisatrices de suppléments d'acide folique (33%) (vs 23% chez les non-utilisatrices)</p> <p>Motifs d'achat d'un complément alimentaire (<i>au sens large</i>): conseil ou prescription médicale (86,7%), conseil d'un pharmacien (18,6%), avis d'un ami ou d'un membre de la famille (8,2%)</p>	<p>Propension plus élevée à prendre un supplément d'AF (<i>pas de distinction entre avant et après la conception</i>) chez les femmes enceintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> plus âgées vivant en région parisienne, ayant un revenu plus élevé occupant un poste de cadre ou hautement qualifié 	<p>Risque élevé: échantillon de femmes plus âgées, diplômées, de catégories socio-professionnelles plus élevées par rapport aux femmes enceintes de la population générale française (diversité plutôt que représentativité recherchée); pas de distinction entre prise d'AF avant ou après la conception.</p>
<p>Rousseau <i>et al.</i> (2021) <i>Gyn Obst Fertilité & Sénologie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive transversale Echantillon de femmes ayant consulté 8 maternités parisiennes (2 maternités par type de soins) jusqu'à atteindre 50 femmes / maternité (n=400) (2017) 	<p>Prise d'AF avant la grossesse : 32%</p> <p>(Méconnaissance des bénéfices de l'AF : 55%)</p>	<p>Analyse univariée puis multivariée par régression logistique (tous facteurs significativement associées en analyse univariée (p < 0,01) inclus dans le modèle d'analyse multivariée sauf en cas de trop grande colinéarité)</p> <p>Tests de χ^2 (ou test exact de Fischer) pour les associations entre variables catégorielles (P<0,05)</p>	<p>Facteurs associés à une prise inadéquate d'AF (analyse multivariée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> absence de suivi gynécologique régulier <p><i>Non significatif en multivariée: consultation pré-conceptionnelle, parité</i></p> <p>Supplémentation inadéquate plus fréquente chez les femmes ayant une méconnaissance de l'intérêt de l'AF</p>	<p>Facteurs associés à une prise inadéquate d'AF (analyse multivariée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> âge < 35 ans assurance maladie : CMU, AME ou aucune niveau d'étude n'allant pas au-delà du baccalauréat <p><i>Non significatif en multivariée : catégorie socioprofessionnelle</i></p> <p><i>Facteurs associés à une méconnaissance des bénéfices de l'AF (analyse multivariée) : absence de couverture sociale, niveau d'étude n'allant pas au-delà du baccalauréat</i></p>	<p>Risque modéré: 9 refus et 80 personnes non-disponibles; échantillon de femmes plus âgées, de CSP plus élevées, plus souvent primipares vs ENP ; représentatif des maternités parisiennes.</p>
<p>Tort <i>et al.</i> (2013) <i>BJOG</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Etude issue de l'enquête nationale périnatale 2010 : inclusion de toutes les naissances, dans toutes les maternités durant une semaine 	<p>Prise d'AF avant la grossesse : 14,8%</p> <p>(11.7% de femmes ont commencé lors du 1^{er} mois de grossesse)</p>	<p>Tests de χ^2 pour les analyses bivariées (P au moins <0,05)</p> <p>Analyses multivariées par régression logistique</p>	<p>Prise d'AF avant la grossesse plus fréquente chez les femmes (analyse multivariée):</p> <ul style="list-style-type: none"> ne fumant pas (16,4%) ou ayant arrêté avant la grossesse (24%) (vs 10,7% sinon) nullipares (19% vs 5-14% sinon), 	<p>Prise d'AF avant la grossesse plus fréquente chez les femmes (analyse multivariée):</p> <ul style="list-style-type: none"> plus âgées (16,8% si > à 35 vs 6,9% si < 25) mariées / en concubinage (14-17% vs 5% sinon) européennes (18,8%) 	<p>Risque faible : large échantillon, représentatif à l'échelle nationale (excluant les territoires d'outre-mer) ; taux de non-participation : 4,6%.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Echantillon de femmes ayant accouché, représentatif de la population (n=12 646) 			<ul style="list-style-type: none"> ▪ ayant interrompu leur contraception du fait d'un projet de grossesse (17-19% vs 7% sinon) ▪ ayant subi un traitement de la fertilité (26-57% vs 13,2% sinon) ▪ souffrant d'une maladie chronique nécessitant une planification de la grossesse (19%) ou un suivi médical de routine (18%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ayant un niveau d'éducation élevé (26,5% pour le plus élevé vs 6,5% pour le plus bas) ▪ vivant en région occidentale (18,7% vs 10,4% en région méditerranéenne) 	
---	--	--	---	--	--

Sigles et abréviations: AF : acide folique ; AME : aide médicale de l'Etat ; CMU : couverture maladie universelle ; ELFE : Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance ; ENP : Enquête nationale périnatale ; N/A : ne s'applique pas ; PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ; SNDS : Système National des Données de Santé ; SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

^a résultats présentés lorsque statistiquement significatifs ; précision apportée lorsque des analyses de régression uni-variée ou multivariée ont été effectuées

^b la proportion par sous-groupes de femmes déclarant prendre de l'AF avant la conception est indiquée lorsque rapportée dans les publications

^c l'EGB est un échantillon permanent représentatif de 1/97 de la population française couverte par l'assurance maladie publique, constitué de façon aléatoire en fonction des numéros individuels de sécurité sociale par tranche d'âge de 5 ans et par sexe. Ici, les données utilisées portent les services de médecine générale incluant les services de santé reçus en tant que patients ambulatoires et au cours d'une hospitalisation, telles que des données sur la délivrance de médicaments remboursés suite à une prescription médicale.

^d les auteurs rapportent qu'ils pouvaient représenter 28 à 36% en 2006, mais seulement jusqu'à 8% des achats en 2016 (source : EGB et données de l'industrie pharmaceutique)

^e étude financée par *Merck Médication Familiale* ; co-auteurs employés par *Merck Médication Familiale*

Annexe 6 : Extraction de données sur les pratiques des professionnels de santé en lien avec l'acide folique (AF) (études européennes, hors France)

Auteurs (date), pays, revue	Type d'étude, caractéristiques de l'échantillon	Analyses statistiques	Principaux résultats	Biais de sélection
Zeković et al. (2019) Serbie <i>Vojnosanit Pregl</i>	Enquête transversale auprès de pharmaciens en Serbie (2015-2016) - Connaissances, attitudes et pratiques des pharmaciens et techniciens en pharmacie en lien avec le conseil aux femmes en âge de procréer sur l'apport adéquat en vitamine B9 - Échantillon national stratifié (quotas géographiques) : n=730 pharmacies, taux de réponse :88,6 % ; taux d'exhaustivité :92,9 % - Données déclarées par questionnaire auto-administré (13 questions, choix multiples)	Calcul de fréquences pour les variables catégorielles et de moyenne \pm écart-type pour les variables continues. Différences entre groupes analysées avec test t de Student et ANOVA (variables continues) et avec test χ^2 (variables catégorielles) (P < 0,05).	Principaux résultats sur les connaissances des professionnels en lien avec l'AF - 96,6% identifiant correctement les types de malformations - 77,0% reconnaissant la posologie recommandée pour les femmes en âge de procréer. - 61,1% reconnaissant le moment optimal pour la supplémentation en AF - <u>Connaissances significativement plus élevées</u> : femmes ; répondants employés dans des pharmacies communautaires privées (vs publiques) ; parents ; âge < 50 ans ; pharmaciens (vs techniciens) ; niveau d'éducation plus élevé. Principaux résultats sur les attitudes des professionnels en lien avec l'AF - 74,6% ayant attitude généralement positive à l'égard des avantages de la supplémentation en AF pour la santé - 43,2% des techniciens pensant qu'il n'est pas de leur ressort de donner des conseils sur la prévention des AFTN - Hommes plus susceptibles de "se sentir mal à l'aise lorsqu'il s'agit d'aborder les questions de planification familiale" Principaux résultats sur les pratiques des professionnels en lien avec l'AF - 54,7% déclarant donner des consultations informatives sur l'AF une fois par semaine ou plusieurs fois par mois - 36,7% communiquant des informations de leur propre initiative ; les autres à la demande des patientes - 34,8% confirmant la disponibilité de matériel d'information (brochures, posters, dépliants, etc.) sur l'AF et/ou l'apport recommandé en vitamines/minéraux avant la conception et pendant la grossesse - 91,9 % exprimant leur intérêt à recevoir une formation supplémentaire sur ce sujet - Pharmaciens plus susceptibles que les techniciens d'avoir reçu une formation sur le sujet ; femmes plus susceptibles d'agir de manière proactive que les hommes ; pharmaciens plus susceptibles d'agir de manière proactive que les techniciens. - Obstacles les plus souvent cités pour fournir des informations/conseils : manque de temps ou d'espace adéquat (59%) ; faible niveau de motivation (53%) ; sentiment de malaise à aborder la question des malformations congénitales (44%) ; manque d'intérêt des patients (36%) ; manque de rémunération pour cela (35%) ; connaissances insuffisantes (33%).	Risque faible : large échantillon, taux élevés de participation et d'exhaustivité des réponses, vérification de la représentativité géographique de l'échantillon avec un registre national.
Garcia et al. (2018) Royaume-Uni	Etude dans un hôpital universitaire à Luton (Royaume-Uni, déc. 2014-Mars 2016)	Analyse qualitative thématique	Analyse qualitative très succincte de la perception des professionnels de santé sur le comportement des femmes - Avis divergents / incertitudes des professionnels sur la question de savoir si les mères ont effectivement consommé de l'AF avant la conception	Risque élevé : très petit échantillon dans un seul établissement de

<p><i>BMC Pregnancy Childbirth</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse de perception par le personnel de santé de la sensibilisation des mères ▪ Echantillon de 24 professionnels de santé maternelle et infantile (sages-femmes, infirmières) délivrant des soins pré-conceptionnels, prénataux et postpartum ▪ Recrutement : affiche, invitation verbale ou lettre 		<ul style="list-style-type: none"> - Croyance que les femmes comprenaient bien l'importance des soins pré-conceptionnels du fait de grossesses antérieures - Indications que certaines femmes étaient éligibles pour recevoir des suppléments de vitamines et d'AF 	<p>santé ; recrutement sur une base volontaire</p>
--	---	--	--	--

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural ; ANOVA : analyse de la variance.

Annexe 7 : Extraction de données sur les pratiques des professionnels de santé en lien avec l'acide folique (AF) (études françaises et rapport de BVA-INPES)

Auteurs (date), revue	Type d'étude, caractéristiques de l'échantillon	Analyse statistique	Principaux résultats	Biais de sélection
de la Fournière <i>et al.</i> (2020) <i>Nutrients</i>	<ul style="list-style-type: none"> Etude descriptive à partir de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB)^a (2006-2016) pour les services de médecine générale couverts par l'assurance maladie (n = 186 061 grossesses) Données du SNDS sur la pharmacie provenant des bases SNIIRAM et PMSI 	Statistiques descriptives	Taux de délivrance d'AF en pharmacie sur prescription médicale pendant la période pré-conceptionnelle : en hausse de 3,8% à 8,3% des grossesses entre 2006 et 2016	Risque modéré : EGB très large représentant une sélection aléatoire de 1/97 de la population française ; Taux d'AF délivré pas équivalent au taux prescrit.
Klein, Poilblanc et Goichon (2009) <i>La Revue Sage-Femme</i>	<ul style="list-style-type: none"> Enquête transversale descriptive auprès des professionnels suivant les grossesses dans le département Maine-et-Loire Questionnaire transmis ou distribué aux professionnels de santé suivant les grossesses dans le Maine-et-Loire (n=138 réponses exploitables sur 197 envois) Echantillon constitué de 107 médecins généralistes (sur 150 contactés), 6 sages-femmes (sur 12) et 25 gynécologues obstétriciens (sur 35) 	Statistiques descriptives	<p>Pratiques déclarées des médecins généralistes</p> <ul style="list-style-type: none"> Prescription d'AF : 36,4 % à toutes les femmes ; 37,4% seulement aux femmes à risque ; 26,2% n'en prescrivant jamais <ul style="list-style-type: none"> Suivi des recommandations officielles (proposition de prise de 0,4 mg d'AF/j en période périconceptionnelle) : 21,5% 1^{ère} raison de non prescription à toutes les femmes : 24,3 % estimant la prescription non prioritaire dans le suivi de la grossesse Parmi ceux n'en prescrivant jamais : 42,9 % ne savent pas quand prescrire et 35,7 % ne connaissent pas la posologie Information sur la prévention des AFTN en suivi de contraception ou consultation pré-conceptionnelle : 29% n'informent jamais <p>Pratiques déclarées des gynécologues obstétriciens</p> <ul style="list-style-type: none"> Prescription d'AF en prévention des AFTN: 92 % à toutes leurs patientes <ul style="list-style-type: none"> Suivi des recommandations officielles (proposition de prise de 0,4 mg d'AF/j en période périconceptionnelle): 64% 	Risque modéré : représentativité à l'échelle du département ; taux de réponse de 70% pour l'ensemble des professionnels ; pas de résultats spécifiques aux sages-femmes.
Luton <i>et al.</i> (2014) ^b <i>International Journal of Gynecology</i>	<ul style="list-style-type: none"> Etude rétrospective sur les comportements de santé pré-conceptionnelle (2008) Enquête auprès de femmes ayant accouché dans 23 maternités en France (n=401 femmes) ; 	Statistiques descriptives	<p>Pratiques des professionnels, rapportées par les femmes</p> <ul style="list-style-type: none"> Parmi les femmes ayant discuté de l'arrêt de la contraception avec le médecin : 33,7% ont reçu une prescription de supplément vitaminique Parmi les femmes ayant spécifiquement parlé de leur projet de grossesse avec leur médecin, 57,8% ont reçu une prescription de suppléments vitaminiques 	Risque élevé : échantillon de taille moyenne ; pas de précision sur les critères de sélection des maternités ; taux de réponse de 65,3% dans les maternités publiques et 34,7% dans les maternités privées

<i>and Obstetrics</i>	passation dans la semaine suivant l'accouchement			
BVA-INPES (2008)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enquête téléphonique BVA sur 2 semaines (oct-nov 2008) auprès de 505 professionnels de santé : 201 médecins généralistes ; 304 gynécologues. ▪ Représentativité selon méthode des quotas : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Médecins généralistes : sexe, mode d'exercice (cabinet individuel / groupe), dispersion géographique ▪ Gynécologues : lieu d'exercice (libéral / clinique) et dispersion géographique : résultats redressés pour atteindre la représentativité de l'ensemble des gynécologues 	Statistiques descriptives ; recherche d'écarts significatifs entre professions (nature des tests non précisée)	<p>Evocation du projet de grossesse par les femmes aux professionnels de santé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=201) : 8% systématiquement ; 27% oui souvent ; 52% oui de temps en temps ; 13% non jamais • Selon gynécologues (n= 304) : 13% oui systématiquement ; 51% oui souvent ; 34% oui de temps en temps ; 2% non jamais. <p>Prescription de suppléments vitaminiques/minéraux, patientes évoquant leur projet de grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=175) : 19% oui systématiquement ; 12% oui souvent ; 31% oui de temps en temps ; 38% non jamais <ul style="list-style-type: none"> ○ Parmi ceux qui disent en prescrire (n=109) : 65% prescrivent de l'acide folique/vitamine B9/ Folates / CCD • Selon gynécologues : 45% oui systématiquement ; 19% oui souvent ; 26% oui de temps en temps ; 10% non jamais <ul style="list-style-type: none"> ○ Parmi ceux qui disent en prescrire (n=268) : 92% prescrivent de l'acide folique/vitamine B9/ Folates / CCD <p>Prescription systématique de vitamine B9, patientes informant d'un projet de grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=201) : 18% (par les 40 ans et moins : 30% ; par ceux ayant 10 ans ou moins d'ancienneté : 30%) • Selon gynécologues (n=304) : 46% (par des femmes : 55% ; par ceux ayant 20 à 25 ans d'ancienneté : 58%) <p>Catégories de patientes faisant plus particulièrement l'objet de prescriptions de vitamine B9 chez les praticiens n'en prescrivant pas systématiquement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=104) : 52% oui, dont antécédent AFTN / Spina bifida (38%), anémie ou manque de fer (29%), traitement contre l'épilepsie (20%), insuffisance pondérale / anorexie (13%) • Selon gynécologues (n=271) : 77% oui dont antécédent AFTN / Spina bifida (63%), traitement contre l'épilepsie (36%), ayant déjà fait une/des fausses couches (17%), anémie ou manque de fer (16%). <p>Freins à la prescription de suppléments de vitamine B9 chez les praticiens qui n'en prescrivent pas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=65): pas prioritaire ou concerne peu de femmes (22%), rarement au courant des projets de grossesses (17%), alimentation équilibrée suffit (14%), pas connaissance de la grossesse (ou du moment exact) (13%), Prescription par le gynécologue (10%) (...) 	<p>Risque faible : représentativité de l'échantillon selon méthode des quotas ; pas de précision sur le critère de distribution géographique</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Selon gynécologues (n=14) : pas prioritaire ou concerne peu de femmes (n=6) ; on ne connaît pas clairement leur efficacité (n=6) (...) <p>Autres dimensions explorées : modalités de prescription, moment de début / fin de la prescription, posologie avant / après la grossesse (résultats non détaillés ici).</p> <p>Information reçue par les professionnels sur la recommandation de prescription de vitamine B9 avant et après conception</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=201): 66% oui (chez les 40 ans et moins 82%) • Selon gynécologues (n=304): 95% oui <p>Documents d'informations concernant les folates (vitamine B9) déjà reçus par les professionnels au cabinet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selon médecins généralistes (n=201) : 39% oui, 57% non, 4% NSP • Selon gynécologues (n=304) : 76% oui ; 21% non ; 3% NSP <p>Professionnels ayant souvenir des affiches et dépliants INPES sur les folates (description visuelle)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Médecins généralistes (n=201) : 19% oui, 81% non <ul style="list-style-type: none"> • Lorsque souvenir, 92% lu ou survolé ○ Gynécologues (n=304) : 19% oui, 80% non, 1% NSP <ul style="list-style-type: none"> • Lorsque souvenir, 87% lu ou survolé 	
--	--	--	--

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; EBG : échantillon généraliste de bénéficiaires ; PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information ; SNDS : Système National des Données de Santé ; SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie.

^a L'EGB est un échantillon permanent représentatif de 1/97 de la population française couverte par l'assurance maladie publique, constitué de façon aléatoire en fonction des numéros individuels de sécurité sociale par tranche d'âge de 5 ans et par sexe. Ici, les données utilisées portent les services de médecine générale incluant les services de santé reçus en tant que patients ambulatoires et au cours d'une hospitalisation, telles que des données sur la délivrance de médicaments remboursés suite à une prescription médicale.

^b étude financée par *Merck Médication Familiale* ; co-auteurs employés par *Merck Médication Familiale*

Annexe 8 : Extraction de données sur les pratiques des professionnels de santé en lien avec l'acide folique (AF) (mémoires d'études de sages-femmes, thèse de doctorat en pharmacie, France)

Auteurs (date), revue	Type d'étude, caractéristiques de l'échantillon	Analyse statistique	Principaux résultats	Biais de sélection
Euriat (2021) <i>Mémoire de sage-femme</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude descriptive en ligne (questionnaire) auprès des sages-femmes (SF) libérales de Lorraine inscrites sur l'annuaire du site du Conseil de l'Ordre au moment de l'étude (hors SF ne réalisant pas de consultation de suivi de grossesse ou effectuant uniquement des remplacements) ▪ Taille d'échantillon (n=46) fixée pour garantir une marge d'erreur de 15% sur la statistique de bonne pratique (taille augmentée de 10%) ; tirage au sort puis contact par email, appel ou message téléphonique ; date butoir de réponse ; 116 SF sollicitées, taux de réponse :40% 	Statistiques descriptives	<p>Pratiques d'information sur la supplémentation en AF / la consultation préconceptionnelle</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En absence d'un projet de grossesse immédiat, information sur AF jamais donnée par la majorité de SF (<i>selon auteur, prescription ou renouvellement de la pilule serait une opportunité</i>) ▪ Si consultation gynécologique et patiente évoquant un projet de grossesse, information sur AF donnée systématiquement par 85% des SF, parfois ou souvent par 7%. ▪ Moyen d'information des femmes quant à la nécessité de la consultation pré-conceptionnelle : <ul style="list-style-type: none"> ○ 63% des SF ne possédant pas d'outils particuliers, mais 52% en souhaiteraient ○ Pour 80% des SF, meilleur moyen étant d'informer à ce sujet est lors d'une autre consultation ▪ Sources d'information des femmes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pour 59% des SF, médias (réseaux sociaux, publicités) aidant à améliorer la connaissance ○ Pour 57% des SF, affiches ou documents remis en mains propres étant un bon moyen ○ Patientes pouvant aussi être informées dès l'évocation d'un projet de grossesse par n'importe quel autre professionnel de santé (pharmaciens, gynécologues, etc.) selon 89% des SF, par leur médecin traitant lors d'une visite (33%), lors d'une consultation antérieure à la grossesse (61%). <p>Pratiques de prescription d'AF</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si consultation gynécologique et patiente évoquant un projet de grossesse, prescription systématique d'AF par 66% des SF, 24% souvent et 10% parfois. ▪ Moment le plus propice à une prescription d'AF : pour 17% des SF la consultation gynécologique; 44% la consultation pré-conceptionnelle; 33% début de grossesse [dont la moitié précisant essayer de le prescrire avant]; 7% à l'évocation d'un projet de grossesse <p>Perception de freins à la supplémentation telle que recommandée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour 76% des SF : majorité des patientes ignorant l'existence de la consultation pré-conceptionnelle, ce qui freine la prescription d'AF ▪ Pour 91% des SF : patientes consultant majoritairement quand la grossesse a déjà débuté 	<p>Risque élevé : petit échantillon, faible taux de réponse.</p>

<p>Glaz (2017) <i>Mémoire de sage-femme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enquête descriptive transversale (2016) ▪ Interrogation de 450 praticiens : gynécologues médicaux et/ou obstétriciens, médecins généralistes, sages-femmes hospitalières, territoriales et libérales adhérant au Réseau de Périnatalité de Bretagne Occidentale (RPBO) ainsi que les internes en médecine générale et en spécialité gynécologie (obstétrique ou médicale) ▪ Echantillon de praticiens (n=88): gynécologues médicaux et/ou obstétriciens (14), médecins généralistes (19), sages-femmes (51), internes (4) 	<p>Statistiques descriptives</p>	<p>Connaissances et perceptions des professionnels de santé sur la supplémentation en AF</p> <ul style="list-style-type: none"> • 99 % des professionnels considérant que la supplémentation en AF est recommandée en prévention des AFTN • 45,5 % des praticiens présumant qu'il n'existe pas un risque de surdosage en acide folique ; 41 % ne sachant pas. • Obstacles à la supplémentation rapportés : femmes ne consultant pas avant la grossesse (99%), rôle des folates peu connu des patientes (80%), grossesses non-programmées (73%), rôle des folates peu connu des professionnels (44%) <p>Pratiques des professionnels de santé sur la supplémentation en AF</p> <ul style="list-style-type: none"> • 74 % des professionnels déclarant prescrire de l'AF • Sujet abordé systématiquement : 48% ; parfois : 31% ; jamais : 21% 	<p>Risque élevé : très faible taux de réponse (~20%), allant de 10,7% pour les généralistes à 30% des sages-femmes ; adhérents au RPBO a priori plus sensibilisés que la moyenne des adhérents.</p>
<p>Poirier (2014) <i>Thèse de doctorat en pharmacie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enquête transversale descriptive (2014) ▪ Interrogation des femmes ayant accouché à la maternité du CHU d'Angers en juillet 2013 lors de leur passage dans le service de suite de couche (n=166) ; critères d'exclusion (dont refus de participation) indiqués mais taux de réponse non précisé. 	<p>Statistiques descriptives</p>	<p>Prescripteurs à l'origine de la supplémentation en acide folique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les 166 femmes, 84 ont été supplémentées en acide folique : <ul style="list-style-type: none"> ○ 56% sur prescription d'un gynécologue ○ 33% sur prescription d'un médecin généraliste ○ 6% sur demande de la patiente au pharmacien ○ 1% sur demande de la patiente au médecin ○ 4% autres <p>Professionnels de santé sollicités en préconceptionnel si demande de conseil concernant l'arrêt de la contraception, des sujets hygiéno-diététiques et/ou la prise d'acide folique (n=51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 59% le gynécologue • 35% le médecin généraliste • 4% le pharmacien • 2% autre <p>Contexte de la (non)prescription rapporté par les répondantes en cas de demande de conseil (n=51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les 46 femmes ayant demandé un conseil à un professionnel de santé pour l'arrêt de leur contraception, seules 28 ont été supplémentées en acide folique. • Parmi les 11 femmes ayant demandé un conseil hygiéno-diététique à un professionnel de santé en prévision de leur grossesse, 6 ont été supplémentées en acide folique • Parmi les 7 femmes ayant demandé un conseil concernant la prise d'acide folique à un professionnel de santé en prévision de cette grossesse, 6 ont été supplémentées en acide folique. <p>Supplémentation en acide folique suite à une consultation pré-conceptionnelle</p>	<p>Risque élevé : petit échantillon, taux de réponse non précisé.</p>

		<ul style="list-style-type: none">• Parmi les femmes qui ont eu une consultation médicale préconceptionnelle (n=72), 65 % rapportent avoir bénéficié d'une supplémentation en acide folique.• Parmi les femmes supplémentées en acide folique et celles ayant eu une consultation médicale préconceptionnelle, en vue d'obtenir un conseil (n = 116), 48% se sont adressées à un médecin généraliste (N = 56), 52% se sont adressées à un gynécologue (N = 60). <p>Constats qualitatifs lors de l'enquête</p> <ul style="list-style-type: none">• Nombreuses répondantes « paraiss[ant] très surprises du fait que l'on que l'on puisse demander des conseils hygiéno-diététiques, ou [des conseils] sur la prise d'acide folique, ou bien encore [des conseils] sur l'arrêt de leur contraception, en prévision d'une grossesse »• « Très peu de femmes » ayant « conscience de l'intérêt d'une visite médicale préconceptionnelle »	
--	--	--	--

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural ; CHU : centre hospitalier universitaire ; SF : sages-femmes

Annexe 9 : Extraction de données issues de revues systématiques portant sur la supplémentation en acide folique (AF) pour prévenir les AFTN

Auteurs (date), revue	Intitulé de la revue	Éléments méthodologiques	Principaux résultats
D. Rofail <i>et al.</i> (2012) ^a <i>Journal of Public Health</i>	Factors contributing to the success of folic acid public health campaigns	<ul style="list-style-type: none"> - Revue de littérature réalisée dans le cadre d'une étude plus large sur l'impact économique et psychosocial des AFTN, pour laquelle une recension d'écrits a été réalisée à partir de PUBMED, PsycINFO et Embase (1976-2010) – <i>risque de non-exhaustivité souligné par les auteurs.</i> - Sélection de 38 articles renseignant sur les effets de campagnes de santé sur les connaissances sur l'AF ou sur la prise d'AF par les femmes en âge de procréer dont 10 études comparant les résultats pré- et post-intervention (durée très variable séparant les deux mesures: 2 jours à 4 ans) 	<p>Nature hétérogène des interventions : campagnes d'information dans les médias, kits d'information, échantillons gratuits de produits, bons de réduction, amélioration de l'étiquetage et de la présentation dans les magasins</p> <p>Efficacité des campagnes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Généralement, amélioration des connaissances sur les bénéfices et les sources d'AF post-intervention, mais subsistance d'incompréhensions des femmes sur le moment auquel prendre le supplément. • Dans la plupart des études, interventions ayant modifié le comportement de moins de 50% du groupe de femmes ciblées <p>Freins possibles au changement de comportement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte de la cible incomplète (ex. média non suivi, support non-lu ou non-compris) • Moindre niveau de conscientisation et de connaissances pré-intervention associé à une moindre intention de prendre effectivement de l'AF • Changement moins favorable si grossesse non envisagée
Shlobin <i>et al.</i> (2021) <i>Journal of Neurosurgery: Pediatrics</i>	Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: A systematic review of policy	<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique selon les recommandations PRISMA - Bases sondées: PubMed, Scopus - Période : 2001-2020 - 2 politiques étudiées : prévention des AFTN par la supplémentation ou l'enrichissement en AF - 17 pays : revenus élevés (9), moyens-élevés (7), moyens-bas (1) - 54 articles sélectionnés incluant 18 études de séries chronologiques, 10 études de cohorte rétrospective, 8 études pré-post sans contrôle, 6 études transversales rétrospectives, 5 études cas-témoin rétrospectives, 	<p>Efficacité de campagnes avec/ou introduction de recommandations de supplémentation (26% d'études)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Sur 15 études portant sur les effets de la promotion de la supplémentation en AF :</u> <ul style="list-style-type: none"> - 11 études démontrant une baisse de la prévalence des AFTN, due à une hausse du statut en folates - 1 étude (Norvège, 1999-2013) observant une baisse seulement sur la 2^{ème} partie de la période, en lien avec un respect accru des recommandations de prise d'AF; - 2 études ne montrant pas d'effets sur la prévalence des AFTN, en lien avec un non-suivi de la recommandation de prise d'AF chez une majorité de femmes ; - 1 étude internationale de cohorte rétrospective à partir de 13 registres de naissances européens indiquant que l'entrée en vigueur de recommandations de supplémentation n'a pas été associée à une baisse de prévalence des AFTN entre 1988 et 1998. - Pas de présentation systématique de résultats selon des déterminants socio-économiques - <u>Dans la discussion :</u> auteurs soulignant que beaucoup de femmes ne prennent pas l'AF avant la conception tel que recommandé du fait de niveaux variables d'éducation, de coût, d'observance et d'adhésion à la prise d'AF ;

		3 revues systématiques et méta-analyses, 2 études pré-post avec contrôle, 1 étude de cohorte prospective, 1 méta-analyse d'essais contrôlés.	méconnaissance des bénéfices de l'AF et faible observance associés à un moindre recours quand les suppléments sont disponibles.
Stockley et Lund (2008) <i>Public Health Nutrition</i>	Use of folic acid supplements, particularly by low-income and young women: A series of systematic reviews to inform public health policy in the UK	<ul style="list-style-type: none"> • Revue systématique (1989-2006, 6 moteurs de recherche) ciblant les recherches quantitatives ou qualitatives visant à encourager les femmes, en particulier les filles/jeunes femmes et celles issues de groupes à faibles revenus, à prendre de l'AF pendant la période périconceptionnelle • Zone géographique: Europe, Etats-Unis, Canada, Australie et Nouvelle-Zélande • Inclusion de 90 études analysées par type de méthodologie dont 2 revues systématiques, 3 rapports / consultations d'experts, 6 essais contrôlés, 8 essais sans groupe contrôle, 8 évaluations de programme / de campagne 	<p>Nature hétérogène des interventions : concernant les essais (contrôlés ou non), durée variable allant d'actions de courte durée (ex. quelques minutes de sensibilisation en face-à-face), à une campagne multimédia de plusieurs mois à grande échelle ; actions parfois accompagnées de mise à disposition gratuite de suppléments d'AF.</p> <p>Principaux résultats des études identifiées par les auteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revue systématique plus ancienne : programmes de santé publique les plus efficaces atteignant au maximum 50 % des femmes ; freins identifiés : certaines femmes pouvant ne pas recevoir ou appréhender le message notamment les femmes plus jeunes, dont le niveau d'éducation est peu élevé ou ayant immigré récemment. • 6 essais contrôlés : montrent la possibilité d'augmenter les connaissances et la prise d'AF, notamment lorsque le supplément est délivré gratuitement à l'occasion de visites en milieu de soin (ex. gynécologue) ou de planification familiale. Risque, dans certaines études, que les effets ne se prolongent pas suffisamment dans le temps et/ou pas auprès des femmes les plus défavorisées. • 8 essais non-contrôlés (études pré-post): dont deux études (Pays-Bas, Etats-Unis) basées sur l'intervention de professionnels de santé en période pré-conceptionnelle montrant une hausse de la prise d'AF par les femmes (jusqu'à 67% chez celles démontrant un intérêt) ; une intervention australienne (campagne multimédia de 12 mois) montrant une hausse des connaissances des femmes (+8%), plus marqué (+22%) lorsque des allégations sur l'AF ont été ajoutées sur des aliments ; deux études montrant l'efficacité des interventions visant les connaissances et pratiques des professionnels de santé (Royaume-Uni, Etats-Unis). • 8 évaluations de programmes / campagnes : en Australie du Sud, campagne courte ayant été suivie d'une hausse de la prise d'AF (incertitude sur la durée) ; initiatives éducatives locales / régionales au Canada montrant une hausse de la prise d'AF à Terre-Neuve mais pas en Ontario ; Aux Pays-Bas, à la fin de la campagne nationale et locale sur l'AF, passage de 17% à 49% des femmes enceintes déclarant rétrospectivement avoir pris de l'AF pendant la période entourant la conception –inégalités sociales accrues pendant la phase de campagne nationale, revenues au même niveau suite aux initiatives locales; Au Royaume-Uni, à la fin de la campagne nationale, passage de 24% à 38% des femmes enceintes déclarant rétrospectivement avoir pris des suppléments d'acide folique (puis baisse de 10% à 5 ans post-campagne) ; Trois campagnes (Virginie de l'Ouest, Allemagne, Irlande du Nord) aux effets limités ou peu documentés, notamment sur les différences socio-économiques. <p>Principales conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les campagnes d'information n'ont pas permis d'inciter plus de la moitié des femmes du groupe cible à prendre des suppléments (proportion possiblement surestimée du fait des biais déclaratifs liée à la collecte de données rétrospectives chez des femmes enceintes, plutôt que pour l'ensemble des femmes en âge de procréer) <ul style="list-style-type: none"> ○ Les ressources imprimées et médias utilisés isolément ne sont pas efficaces à long terme

			<ul style="list-style-type: none"> ○ Les initiatives reposant sur le conseil de professionnels de santé dans un contexte de soins ont le potentiel d'être efficaces sur les apports en AF, avec plus de chances de réussir si elles sont structurées (ex. conseil pré-conceptionnel), délivrées par des professionnels disposant des compétences et connaissances requises ○ La mise à disposition de suppléments d'AF pour les femmes plus défavorisées apparaît « prometteur » <ul style="list-style-type: none"> • Les principales sources d'information rapportées par les femmes dans les études transversales : publicité dans les médias, magazines, articles de journaux, famille et amis ; professionnels de santé cités moins fréquemment mais jugés plus crédibles (médecins de famille source de conseils plus fréquente que les autres professionnels de santé) <p>Principales conclusions sur l'impact des stratégies sur des groupes défavorisés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Femmes au profil sociodémographique/économique moins favorable : seules les interventions les ciblant spécifiquement parvenant à accroître la sensibilisation et l'utilisation d'AF, bien que l'écart avec les femmes des autres groupes persiste. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si interventions ne ciblant pas ces groupes vulnérables, sensibilisation restant faible et écarts de sensibilisation et d'utilisation d'AF avec autres groupes risquant d'être exacerbés. ○ Des interventions sont susceptibles d'accroître l'efficacité auprès des groupes vulnérables si les femmes sont "recherchées" (pas d'attente de proactivité de leur part) ; si la prise d'acide folique reflète ce que pairs, amis et famille font ou disent ; si les messages sont culturellement et linguistiquement pertinents ; si l'on insiste sur la prise avant la conception.
Sumar et McLaren (2011) <i>American journal of public health</i>	Impact on social inequalities of population strategies of prevention for folate intake in women of childbearing age	<ul style="list-style-type: none"> - Revue visant à étudier les différences de réduction des inégalités sociales de santé entre une stratégie individuelle (<i>agentic</i>) et une stratégie structurelle, en prenant le cas de la comparaison entre la supplémentation en AF et l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en AF - Usage de moteurs de recherche avec mots clés (1990-2011): Medline, CINAHL, ERIC (OVID), Social Sciences Abstracts (Wilson). 	<p>Inégalités associées à la supplémentation en AF selon le niveau d'éducation</p> <p>Parmi les 12 études recensées ayant évalué les campagnes d'information du public (connaissance, prise d'AF déclarée, etc.), 11 résultats incluaient l'éducation comme variable de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 résultats (27%) ont montré une tendance à la réduction de l'inégalité (en valeur absolue): connaissances aux Pays-Bas, attitudes en Norvège, connaissances en Israël • 7 résultats (64%) ont montré une augmentation de l'inégalité (en valeur absolue): prise d'AF aux Pays-Bas, connaissances en Norvège, utilisation d'AF en Norvège, connaissances en Australie occidentale, connaissances en Victoria (Australie), connaissances en Israël, prise d'AF en Israël • 1 résultat est mitigé (connaissances, Pays-Bas). <p>Enseignements généraux selon les auteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficile de conclure et de comparer supplémentation et enrichissement (voir aussi Annexe 12) en raison de diverses limites : <ul style="list-style-type: none"> ○ Différence de contextes / périodes et durées d'intervention selon les études ○ Différences de variables de résultats (connaissances, prise d'acide folique, prévalence des AFTN) et de méthodes de collecte (déclarations / mesures) ○ Différences de variables de stratification socio-économique ○ Etudes avec biais possibles (études « avant-après » sans contrôle la plupart du temps).

<p>Toivonen, Oinonen et Duchene (2017)</p> <p><i>Preventive Medicine</i></p>	<p>Preconception health behaviours: A scoping review</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Scoping review</i> portant sur la santé pré-conceptionnelle: (a) connaissances et attitudes, (b) comportements, (c) interventions visant à améliorer les connaissances ou pratiques, et (d) intentions de s'engager dans un comportement (incluant l'acide folique mais aussi alcool, tabagisme) • Recension systématique à partir de PsychINFO, CINAHL, PubMed, Science Citation Index (Jan 2010-Jan 2016) • Pays à indice de développement humain (HDI) élevé • 18 études d'intervention (expérimentales ou observationnelles) visant à améliorer les connaissances ou les pratiques 	<p>Résultats d'études d'intervention auprès de femmes planifiant une grossesse, enceintes ou ayant récemment accouché (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etudes contrôlées réalisées au Pays-Bas et en Australie indiquant qu'un suivi pré-conceptionnel (consultation, transmission de conseils) est associé à une meilleure connaissance, intention et prise d'AF avant la grossesse ; lorsque suivi après accouchement, association non retrouvée plus tard chez les femmes de nouveau enceintes. • Etude populationnelle auprès de 21000 femmes enceintes en Chine (non-contrôlé) indiquant qu'une intervention pré-conceptionnelle sur 3 ans montre une évolution favorable des comportements de prise d'AF. <p>Résultats d'études d'intervention auprès de femmes en âge de procréer (n=15), dont 10 études ciblant notamment la prise d'acide folique</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 essais contrôlés randomisés, 2 études de cohorte contrôlées, 9 études non-contrôlées : Etats-Unis (12), Italie (1), Irlande (1), Malte (1). • Plupart des études proposant des modalités de consultation / conseil pré-conceptionnel individuel et parfois en groupe (populations cibles, contenu et durée hétérogènes, allant d'une consultation de 10 minutes avec documents / vidéo d'une trentaine de minutes à quelques heures de sensibilisation à la santé reproductive individuelle ou collective) • Amélioration généralement rapportée des connaissances et des pratiques (incertitude sur durabilité) • Amélioration des connaissances n'étant pas toujours suivie d'une amélioration des pratiques.
--	--	--	---

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural ; PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

^a étude financée par Bayer Healthcare. Premier auteur employé par un cabinet conseil dans le domaine de la santé et co-auteur employé par Bayer Schering Pharm

Annexe 10 : Extraction de données issues de revues systématiques portant sur la réduction des inégalités sociales en prévention des AFTN par l'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique

Auteurs (date), revue	Intitulé de la revue	Éléments méthodologiques	Principaux résultats sur la réduction des inégalités sociales ou territoriales
Shlobin <i>et al.</i> (2021) <i>Journal of Neurosurgery: Pediatrics</i>	Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: A systematic review of policy	<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique selon les recommandations PRISMA - Bases sondées: PubMed, Scopus - Période : 2001-2020 - 2 politiques étudiées : prévention des AFTN par la supplémentation ou l'enrichissement en AF - 17 pays : revenus élevés (9), moyens-élevés (7), moyens-bas (1) - 54 articles sélectionnés incluant 18 études de séries chronologiques, 10 études de cohorte rétrospective, 8 études pré-post sans contrôle, 6 études transversales rétrospectives, 5 études cas-témoin rétrospectives, 3 revues systématiques et méta-analyses, 2 études pré-post avec contrôle, 1 étude de cohorte prospective, 1 méta-analyse d'essais randomisés. 	<p>Effets différenciés de l'enrichissement systématique en AF sur les AFTN</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conclusion générale indiquant une association de l'enrichissement systématique à une réduction des AFTN, du taux d'hospitalisation et décès après sortie de l'hôpital, et à une augmentation de la survie à un an des nourrissons atteints d'AFTN - <u>7 études (sur 33 portant sur l'enrichissement)</u> pour lesquelles les auteurs de la revue mentionnent des résultats-clés stratifiés selon un indicateur socio-économique ou territorial (<i>les résultats chiffrés ci-dessous ont dû être recherchés à la source</i>) <ul style="list-style-type: none"> - Etats-Unis (enrichissement systématique, produits à base de céréales, 1998 / modélisation à partir de séries chronologiques, 1993-2002) : taux d'hospitalisation des nouveau-nés atteints de spina bifida (SB) et anencéphalie ayant diminué de 21% et 20% respectivement. Baisse des hospitalisations pour SB plus fréquente chez les nouveau-nés hispaniques (33%) que chez les nouveau-nés caucasiens (13%) ou afro-américains (21%) (voir réf. Robbins et al. 2006). - Etats-Unis (enrichissement systématique, produits à base de céréales, 1998 / modélisation à partir de séries chronologiques, 1995-2002): baisse de prévalence des AFTN post-intervention dans les naissances du groupe ethnique le plus concerné (hispanique) et les naissances du groupe caucasien mais pas pour les naissances du groupe afro-américain (voir réf. Williams et al. 2005). - Canada (enrichissement systématique, produits à base de céréales, 1998 / modélisation à partir de séries chronologiques, 1993-2002) : prévalence des AFTN historiquement plus élevée dans les provinces de l'est que dans les provinces de l'ouest ; post-enrichissement, baisse de la prévalence des AFTN de 46% ; ampleur de la baisse proportionnelle à la prévalence d'AFTN pré-enrichissement et disparités géographiques post-enrichissement ayant « presque disparu », p.ex. le nombre de cas d'AFTN / 1000 naissances passant de 4,56 à 0,76 à Terre-Neuve et Labrador, et de 0,96 à 0,75 en Colombie Britannique (voir réf. Philippe De Wals et al. 2007). - Australie de l'Ouest (enrichissement systématique, farine de blé panifiable, 2009 / étude avant-après, 2008-2009 vs. 2013-2014) : avant intervention, AFTN deux fois plus fréquentes chez les enfants de familles autochtones vs. non-autochtones ; amélioration du statut en folates et baisse de 68% de la prévalence des AFTN post-intervention dans les groupes autochtones étudiés (pas de comparaison à la population générale) (voir réf. Bower et al. 2016) - Brésil (enrichissement systématique, produits à base de céréales, 2004 / études transversales réalisées en 2004 et 2006) : tendance à la hausse de prévalence des AFTN pré-intervention ; baisse de 39% de la prévalence du spina bifida post-intervention à l'échelle du pays ; baisse hétérogène et pas significative dans tous les Etats ; tendance à la hausse dans seulement un Etat sur 27 (voir réf. Orioli et al. 2011).

			<ul style="list-style-type: none"> - Argentine, Chili (enrichissement systématique, farine de blé, 2000-2003 / Etudes descriptives transversales répétées, pré- et post-enrichissement entre 1990 et 2013) : la prédominance femelles vs. mâles dans la survenue des AFTN chez les nouveau-nés pré-enrichissement s'est inversée post-enrichissement (<i>pistes d'explication explorées sur le plan biologique / génétique</i>) (voir réf. Poletta et al. 2018). - International (étude de cohorte rétrospective à partir de la Food Fortification Initiative Database) : Faible corrélation entre la prévalence des AFTN et le niveau d'enrichissement, indépendamment des céréales enrichies ; forte relation linéaire entre réduction des AFTN et un meilleur niveau socio-économique du pays (%PIB dédié aux soins, à l'éducation et à la protection sociale) (voir réf. Murphy et Westmark 2020).
Sumar et McLaren (2011) <i>American journal of public health</i>	Impact on social inequalities of population strategies of prevention for folate intake in women of childbearing age	<ul style="list-style-type: none"> - Revue visant à étudier les différences de réduction des inégalités sociales de santé entre une stratégie individuelle (<i>agentie</i>) et une stratégie structurelle, en prenant le cas de la comparaison entre la supplémentation en AF et l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en AF - Usage de moteurs de recherche avec mots clés (1990-2011): Medline, CINAHL, ERIC (OVID), Social Sciences Abstracts (Wilson). 	<p>Effets différenciés de l'enrichissement systématique en AF sur les AFTN selon le groupe ethnique ou le statut socio-économique</p> <p>Parmi les 7 études recensées ayant évalué l'impact de l'enrichissement systématique de denrées alimentaires en AF (sur prise d'AF, statut sanguin, prévalence d'AFTN), 8 résultats incluaient le groupe ethnique ou un indicateur socio-économique comme variable de stratification suite à la politique d'enrichissement mise en œuvre aux Etats-Unis en 1998:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 études indiquaient une tendance à la réduction en valeur absolue de l'inégalité : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 étude indiquait une baisse de l'écart de prévalence de la déficience en folates entre individus (âges de 25 ans ou plus) de différents groupes ethniques ainsi qu'entre individus de différents niveaux de revenus ; ○ 1 étude indiquait une baisse de l'écart de taux d'hospitalisations liées à une AFTN entre des groupes de population « non-hispaniques blancs » et « hispaniques » et entre groupes de différents niveaux de revenus. • 5 études indiquaient un accroissement en valeur absolue de l'inégalité : <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 études indiquaient une hausse de l'écart de statut en folates entre les femmes « non-hispaniques blanches » et femmes « non-hispaniques noires » en âge de procréer ; ○ 1 étude indiquait une hausse des écarts de statut en folates dans l'ensemble de la population entre individus (âgés de 2 mois ou plus) « non-hispaniques blancs » vs « non-hispaniques noirs » ainsi qu'entre individus de différents niveaux de revenus ; ○ 1 étude indiquait une hausse des écarts de prévalence de Spina bifida entre des femmes ayant différents statuts d'assurance santé (Medicaid) ainsi qu'entre des femmes de différents niveaux d'éducation ; ○ 1 étude portait sur les apports journaliers alimentaires de vitamine B9 de plus de 200µg ou de plus de 400 µg chez les femmes âgées de 15 à 44 ans et indiquait une hausse de l'écart entre les groupes de femmes « non-hispaniques blanches » et « non-hispaniques noires ». <p>Enseignements généraux de la revue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficile de conclure et de comparer supplémentation et enrichissement (voir aussi Annexe 11) en raison de diverses limites : <ul style="list-style-type: none"> ○ Différence de contextes / périodes et durées d'intervention selon les études

			<ul style="list-style-type: none">○ Différences de variables de résultats (connaissances, prise d'acide folique, prévalence des AFTN) et méthodes de collecte (déclarations / mesures)○ Différences de variables de stratification socio-économique○ Etudes avec biais possibles (études « avant-après » sans contrôle la plupart du temps).
--	--	--	--

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural

Annexe 11 : Liste de revues narratives consultées dans le cadre de l'identification d'options de prévention des AFTN par la vitamine B9

Auteurs, date, revue	Titre	Aspects d'intérêt
Blancquaert <i>et al.</i> (2014) <i>Journal of experimental botany</i>	Present and future of folate biofortification of crop plants.	<ul style="list-style-type: none"> Etat des connaissances sur les techniques de sélection conventionnelle et d'ingénierie métabolique pouvant conduire au développement de variétés de plantes plus riches en folates Discussion sur les avantages, inconvénients, enjeux de mise en œuvre de ces techniques
Bhutta <i>et al.</i> (2013) ^a <i>Lancet</i>	Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What can be done and at what cost?	<ul style="list-style-type: none"> Revue large sur les interventions de promotion de la santé maternelle et infantile, incluant une analyse de deux revues systématiques sur les effets de la supplémentation sur le statut en folates et la prévention des AFTN Encadré de synthèse narrative (panel 3) sur les stratégies d'enrichissement de denrées alimentaires
Cordero, Do et Berry (2008) <i>Food and Nutrition Bulletin</i>	Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies	<ul style="list-style-type: none"> Synthèse de connaissances sur la prévention de la déficience en folates, incluant la diversification alimentaire, la promotion de la supplémentation et l'enrichissement de denrées alimentaires en AF
Czeizel, Bártfai et Bánhidy (2011) <i>Therapeutic Advances in Drug Safety</i>	Primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities by folic acid and multivitamins: History, missed opportunity and tasks	<ul style="list-style-type: none"> Historique de la prévention des AFTN, focus sur l'expérience hongroise (réseau de cliniques prénatales depuis 1990) Discussion sur 4 options d'action : apports en folates par l'alimentation ; prise d'acide folique en période périconceptionnelle ; enrichissement d'aliments en acide folique ; combinaison de contraceptifs oraux et folates
Crider <i>et al.</i> (2022) <i>Annu Rev Nutr.</i>	Folic Acid and the Prevention of Birth Defects: 30 Years of Opportunity and Controversies	<ul style="list-style-type: none"> Etat des connaissances sur 3 approches pour augmenter le statut en folates en prévention des AFTN : régime alimentaire naturellement riche en folates ; prise de suppléments d'AF ; consommation d'aliments enrichis en AF
Fischer, Stronati et Lanari (2017) <i>Italian Journal of Pediatrics</i>	Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects	<ul style="list-style-type: none"> Etat des connaissances sur prévention des AFTN par l'alimentation (régime méditerranéen en particulier), avantages et inconvénients de la supplémentation en AF et de l'enrichissement de denrées alimentaires
Gorelova <i>et al.</i> (2017) <i>Frontiers in Chemistry</i>	Folates in plants: Research advances and progress in crop biofortification	<ul style="list-style-type: none"> Etat des connaissances sur les implications des folates dans la physiologie des plantes Discussion sur les enjeux du bio-enrichissement de cultures vivrières en folates par sélection moléculaire et bio-ingénierie métabolique
Kancherla <i>et al.</i> (2022) ^b <i>The Lancet Global Health</i>	Preventing birth defects, saving lives, and promoting health equity: an urgent call to action for universal mandatory food fortification with folic acid	<ul style="list-style-type: none"> Résumé de connaissances soutenant la mise en œuvre de l'enrichissement obligatoire d'aliments en AF Limites de stratégies s'appuyant uniquement sur les apports alimentaires (non-enrichis) et la supplémentation en AF
Kancherla (2023) <i>Child's Nervous System</i>	Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention	<ul style="list-style-type: none"> Etat des connaissances sur l'enrichissement systématique en AF, en comparaison à la supplémentation en AF notamment Discussion sur les conditions d'efficacité variable de l'enrichissement
*Lassi et Bhutta (2012) <i>International Journal of Women's Health</i>	Clinical utility of folate-containing oral contraceptives	<ul style="list-style-type: none"> Justification scientifique de l'enrichissement en AF de produits contraceptifs oraux Application aux Etats-Unis et réserves sur cette stratégie

Martinez <i>et al.</i> (2021) ^c <i>American Journal of Epidemiology</i>	Food Fortification With Folic Acid for Prevention of Spina bifida and Anencephaly: The Need for a Paradigm Shift in Evidence Evaluation for Policy-Making.	<ul style="list-style-type: none"> • Commentaire scientifique sur les données probantes à prendre en compte dans l'évaluation des effets de l'enrichissement en AF sur la prévention des AFTN • Présentation de données sur la variation de l'amplitude de l'effet de l'enrichissement selon la prévalence des AFTN pré-intervention sur le territoire
Martinez <i>et al.</i> (2023) ^c <i>Child's nervous system</i>	Global strategies for the prevention of neural tube defects through the improvement of folate status in women of reproductive age	<ul style="list-style-type: none"> • Panorama des interventions visant à prévenir le risque d'AFTN par la vitamine B9: diversification alimentaire, supplémentation, éducation, enrichissement d'aliments • Etat des connaissances sur ces différentes options d'action
*Obeid <i>et al.</i> (2016) ^d <i>Journal of Perinatal Medicine</i>	Folate status and health: challenges and opportunities	<ul style="list-style-type: none"> • Etat des connaissances sur les stratégies d'amélioration des apports en folates et du statut en folates, notamment durant la grossesse: sources alimentaires, approches éducatives, supplémentation en AF, enrichissement d'aliments en AF
Sahin et Gungor (2010) <i>Handbook of Prenatal Diagnosis: Methods, Issues, and Health Impacts</i>	Prevention of congenital anomalies and the roles of healthcare professionals	<ul style="list-style-type: none"> • Chapitre d'ouvrage sur la santé prénatale • Eclairage sur les connaissances relatives à divers déterminants d'anomalies congénitales, y compris d'ordre socio-économique et incluant les AFTN
Wakeel <i>et al.</i> (2018) <i>Journal of Plant Nutrition</i>	Perspectives of folate biofortification of cereal grains	<ul style="list-style-type: none"> • Présentation de connaissances sur les enjeux de bio-enrichissement des céréales en folates suivant différentes options d'action : pratiques agronomiques, sélection variétale conventionnelle, nouvelles techniques génomiques • Argumentation mêlant les enjeux relatifs au bio-enrichissement en folate et en fer

Sigles et abréviations : AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural

* référence trouvée manuellement

^a financement de la préparation de la série d'article du *Lancet* par la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* via une subvention de la *Bill & Melinda Gates Foundation*.

^b recommandation scientifique, soutenue par diverses organisations scientifiques et multi-partenariales.

^c 1^{er} auteur affilié à *Global Technical Services Unit, Nutrition International*, partenariat public privé soutenant le développement d'interventions fondées sur les données probantes dont la supplémentation en acide folique et l'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique.

^d article initié par un groupe de travail ayant reçu des financements d'entreprises du secteur de la santé ; article soutenu par diverses associations de professionnels de santé.

Annexe 12 : Evaluations d'un programme de promotion de la supplémentation en acide folique mené au Pays-Bas

Parmi les 22 études d'interventions portant sur la supplémentation en acide folique recensées dans la revue de littérature de Stockley et Lund (2008) figurent des évaluations d'un programme ayant conduit à une hausse de la proportion de femmes prenant de l'acide folique en période périconceptionnelle aux Pays-Bas. Il convient de noter que le taux de grossesses planifiées apparaît particulièrement élevé dans ce pays (~80%).

Le programme reposait sur une campagne nationale initiée en 1995 incluant une sensibilisation des médecins généralistes, sages-femmes, gynécologues et pharmaciens par le biais de leurs associations professionnelles et de la presse médicale ainsi que par un courrier accompagné d'outils pédagogiques. Une sensibilisation des femmes était également réalisée via une campagne multimédias (magazines, journaux, radio, salle d'attente des professionnels de santé, pharmacies...). Dans deux régions, une campagne locale additionnelle a été développée avec l'intention de cibler plus particulièrement les publics défavorisés, par le biais de la presse et des associations de professionnels de santé.

Les résultats d'évaluations indiquent tous une hausse de la proportion de femmes déclarant avoir pris de l'acide folique. Un an post-intervention (c'est-à-dire entre 1995 et 1996), une hausse de 4,8% à 21,0% de prise d'acide folique tel que recommandé a été observée (K. M. van der Pal-de Bruin *et al.* 2000). Si l'on considère plus largement une prise d'acide folique à un moment de la période périconceptionnelle, la hausse était de 16,8% en 1995 à 48,6% en 1996 (Karin M. van der Pal-de Bruin *et al.* 2003). Alors que des actions ont perduré ou se sont développées (ex. rôle proactif des pharmaciens, message sur les boîtes de contraceptifs oraux), des études réalisées 3 ans et 10 ans plus tard ont montré que l'amélioration allait jusqu'à 51% de femmes prenant de l'acide folique tel que recommandé, avec néanmoins des inégalités sociales persistantes (H. E. K. de Walle, Cornel et de Jong-van den Berg 2002; Hermien E. K. de Walle et de Jong-van den Berg 2008).

Annexe 13 : Informations sur des options d'action non prises en compte dans les scénarios proposés en vue d'une évaluation socio-économique en France

- **Enrichissement de contraceptifs oraux**

Plusieurs auteurs développent des arguments scientifiques relatifs à l'enrichissement de contraceptifs oraux avec de l'acide folique (Czeizel, Bártfai et Bánhidy 2011; Lassi et Bhutta 2012). Il s'agirait d'une mesure à l'attention des femmes en âge de procréer ne couvrant pas leur besoin en acide folique et n'étant pas à la recherche de soins pré-conceptionnels. Cette option repose sur l'idée que certaines femmes sont susceptibles de tomber enceintes pendant la période d'utilisation d'un contraceptif (oubli) ou peu après l'avoir arrêté. De plus, le contraceptif oral est une méthode de contraception très utilisée, notamment chez les jeunes femmes. Deux produits contraceptifs oraux ont été autorisés à cet effet aux Etats-Unis sur la base d'essais cliniques réalisés sur une durée de 24 semaines⁸⁵. Ces essais ont démontré l'efficacité de la prise du produit pour augmenter les concentrations en folates sériques et érythrocytaires en comparaison à une absence de supplémentation ou à la prise séparée d'un contraceptif et d'un supplément d'acide folique. Les réserves de certains cliniciens considérant "contre-intuitive" la combinaison d'un produit contraceptif et d'un supplément vitaminique pré-conceptionnel sont toutefois mentionnées. Il existe également des effets indésirables⁸⁶ associés à ce produit recoupant 3 indications (contraception, acné, supplémentation en acide folique) (Lassi et Bhutta 2012; Czeizel, Bártfai, et Bánhidy 2011).

- **Développement de plantes plus riches en folates**

Dans le champ de l'agronomie, une option d'action repérée dans la littérature renvoie aux perspectives de développement de plantes plus riches en folates par le biais de nouvelles techniques génomiques. Les revues narratives identifiées sur le sujet indiquent que la technique n'est pas encore aboutie (notamment pour des cultures vivrières) et pose des enjeux technologiques, juridiques et d'acceptation de la société. Cette option d'action est toutefois présentée comme prometteuse, notamment pour contribuer à réduire les inégalités d'accès aux aliments enrichis ou aux suppléments vitaminiques dans les zones rurales ou très défavorisées (pays à bas et moyens revenus). Il s'agit de zones où les carences en folates peuvent être importantes et les infrastructures peuvent manquer pour mettre en œuvre des programmes de promotion de la supplémentation ou d'enrichissement systématique de denrées alimentaires (Blancquaert *et al.* 2014; Gorelova *et al.* 2017).

⁸⁵ L'une des 2 études indique que cette durée a été déterminée en rapport avec les délais d'observation d'un changement dans le statut en folates sanguins.

⁸⁶ P. ex. maux de tête, règles irrégulières, nausées, douleurs à la poitrine

Annexe 14 : Tableau descriptif des évaluations socio-économiques du fardeau sanitaire des AFTN identifiées au moyen de la recherche documentaire (n=16 études, 1 revue)

Référence	Objectif d'intérêt	Méthode	Pays	Indicateur de résultat	Intérêt pour estimer le fardeau des AFTN en France
Armour <i>et al.</i> (2009) <i>Disability and Health Journal</i>	Calculer les dépenses moyennes de soins médicaux des hospitalisations pour infections urinaires chez patients avec SB	Analyse de données de demandes de remboursement de soins hospitaliers et ambulatoires (2000-2003)	Etats-Unis	Fréquence de recours ; réduction de coût potentielle pour 1000 patients	Intérêt méthodologique éventuel : démarche de recherche empirique sur les coûts d'hospitalisation pour infection urinaire chez patients avec SB: - Indication de fréquence d'hospitalisation en général et pour ce motif chez patients avec / sans SB - Valorisation Réserve sur la comparabilité des données de coût de prise en charge avec la France
Alnaami et Alayad (2019) <i>Neurosciences</i>	Estimer le coût MMC par patient sur la vie entière	Non-détaillée	Arabie Saoudite	Coût (SAR)	Aucun détail sur la composition du coût. Calcul à partir du coût médical direct moyen par personne avec MMC au cours de sa vie à partir d'une autre étude.
Bamer <i>et al.</i> (2010) <i>Disability and Health Journal</i>	Estimer le coût des technologies d'assistance (TA) chez patients avec SB	Analyse de données issues des demandes prises en charge dans la base du programme Medicaid pour estimer la fréquence et le montant d'achat des TA parmi des patients avec SB sur 4 ans (2001-2004)	Etat de Washington, Etats-Unis	% de patients SB ayant formulé des demandes, objet et cout de la demande, % des dépenses Medicaid par patient	Intérêt méthodologique éventuel : démarche de recherche empirique sur le sujet des technologies d'assistance: - Indication de fréquence / nature du besoin (p.ex. 87% pour la mobilité) - Stratification selon 3 classes d'âge (0-15, 16-25, 26+) et différents niveaux de couverture Réserve sur la comparabilité des données de coût des TA avec la France.
Bowles <i>et al.</i> (2014) <i>Public Health</i>	Comprendre les implications et le fardeau économiques associés à la morbidité des enfants et adultes atteints de SB	Analyse rétrospective de données d'assurance maladie de personnes avec SB (codes ICD-10) (2006-2009)	Allemagne	Coûts médicaux directs (€), annuels et surcoût vs. standards	Intérêt méthodologique éventuel : démarche de recherche empirique sur un ensemble de coûts directs médicaux: - Inclusion de coûts pour une diversité de soins : soins ambulatoires et hospitaliers, réadaptation, traitements et aides médicales, utilisation de la pharmacothérapie, soins de longue durée et informations sur les congés de maladie. - Proportion respectives et valorisation de ces coûts - Analyses par classe d'âge

					Comparabilité des données de coût de prise en charge avec la France à étudier.
Case et Canfield (2009) <i>Birth Defect Research</i>	Estimer le coût médical total et les autres coûts à vie pour une cohorte moyenne de personnes avec SB au Texas.	Utilisation de la prévalence de naissances vivantes avec SB au Texas, estimation du coût annuel des services gouvernementaux apportés aux personnes avec SB	Texas, Etats-Unis	Coût médical moyen sur la durée de vie entière d'un patient avec SB (US\$) Coût total annuel pour l'ensemble d'une cohorte de naissance (US\$)	Intérêt méthodologique éventuel: démarche de recherche empirique sur un ensemble de coûts directs médicaux, essentiellement basé sur des estimations américaines issues d'autres études. Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.
Cassell <i>et al.</i> (2011) <i>Birth Defect Research</i>	Comparer l'utilisation de soins et les dépenses entre enfants avec / sans SB, et entre enfants SB avec et sans hydrocéphalie.	Estimation de dépenses Medicaid pour les soins médicaux, hospitaliers, ambulatoires, dentaires, les soins aux enfants, les services de développement/comportementaux et les soins à domicile (personnes âgées de 0 à 4 ans, 1995-2002)	Caroline du Nord, Etats-Unis	Coûts (US\$)	Intérêt méthodologique éventuel : démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique sur un ensemble de coûts directs médicaux - Ratio de coût par catégorie de soin entre patient avec / sans SB - Ratio de coût par catégorie de soin entre patients SB dans différentes conditions Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.
Colombo <i>et al.</i> (2013) <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i>	Estimer le fardeau sanitaire du Spina bifida	Etude observationnelle rétrospective multicentrique sur 12 mois, suivant le coût social de la prise en charge de patients (n=128, âgés de 0 à 29 ans) en centre de soins spécialisés	Italie	Coût moyen € par patient par an	Intérêt méthodologique éventuel: démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique: - Identification de la répartition des patients selon différents états (ex. dysraphisme ouvert / fermé) - Identification de la proportion des patients dans un état donné selon la sévérité des lésions orthopédiques (ex. degré de handicap pour la marche) - Identification précise des postes de coûts directs (ex. matériel, examen, hospitalisation) ou indirects (ex. absentéisme au travail...) - Stratification selon l'âge Comparabilité des données de coût de prise en charge avec la France à étudier.
Dicianno et Wilson (2010) <i>Arch Phys Med Rehabil</i>	Examiner les dossiers d'admission à l'hôpital d'une vaste cohorte de personnes avec SB	Analyse de données secondaire rétrospective à partir du <i>Nationwide Inpatient Sample (NIS)</i> dans le cadre d'un projet de recherche sur l'utilisation et le coût des soins chez	Etats-Unis	Diagnostics d'hospitalisation Coût par admission (US\$)	Intérêt méthodologique éventuel : démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique : - Détails descriptifs sur l'utilisation de l'hôpital (nature des diagnostics) / coût des admissions par les adultes atteints de SB et de troubles associés.

	(diagnostic principal, âge, sexe, source de paiement, durée du séjour, frais totaux)	patients avec SB (adultes, 2004-2005)			<ul style="list-style-type: none"> - A priori pas d'information sur la proportion de patients avec SB ayant recours à l'hospitalisation (et motif) mais étude des proportions respectives de motifs d'hospitalisation chez les patients adultes avec SB. <p>Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.</p>
Harris <i>et al.</i> (2016) <i>Childs Nerv Syst</i>	Caractériser les tendances américaines en matière d'épidémiologie et de soins hospitaliers en réparation des MMC	Utilisation d'une base de données nationale représentative (<i>Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Kid's Inpatient Database (KID)</i>) (2000, 2003, 2006, 2009)	Etats-Unis	Diagnosics d'hospitalisation Coût par admission (US\$)	<p>Intérêt méthodologique éventuel : démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Description des cohortes à différents moments, en fonction de variables sociodémographiques et de prise en charge - Evolution du profil sociodémographique des patients, du profil des établissements de santé les prenant en charge et du coût des admissions au cours du temps <p>Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.</p>
Obeid <i>et al.</i> (2015) <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i>	Estimer la prévalence du SB et anencéphalie en Europe, et les coûts médicaux directs additionnels pour les patients avec SB sur la vie entière	Utilisation des données de registres de surveillance des anomalies congénitales ; calculs à partir d'estimations de coûts aux Etats-Unis (année 2009)	Allemagne	Coûts médicaux directs additionnels pour une cohorte de patients, sur la vie entière (€)	<p>Intérêt méthodologique éventuel sur la démarche empruntée dans un autre pays européen mobilisant des estimations américaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimation des coûts médicaux directs additionnels annuels pour patients avec SB (<i>vs sans SB</i>) basée sur l'ajustement d'une estimation des coûts aux États-Unis provenant de Yi <i>et al.</i> (2011) et Ouyang <i>et al.</i> (2007), en déduisant 47 % du montant, compte tenu des estimations de l'OCDE sur les dépenses de santé de la population en Allemagne par rapport aux États-Unis en 2009.
Ouyang <i>et al.</i> (2010) <i>J Pediatr Rehabil Med</i>	Décrire les pathologies les plus fréquentes et dépenses associées pour les soins ambulatoires des personnes avec SB à des âges divers.	Examen des dossiers sur les soins de santé ambulatoires par personnes avec SB (<i>vs groupe témoin apparié</i>) à partir d'une vaste base de données sur les demandes de remboursement de l'assurance maladie des personnes bénéficiant d'une assurance privée (2005-2006)	Etats-Unis	Identification des soins requis, taux de recours, et coûts médicaux associés	<p>Intérêt méthodologique éventuel: démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique sur des soins ambulatoires à partir d'une large base de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude des paiements par catégorie de risque: maladie cardiovasculaire, affections secondaires du SB, douleur et autres symptômes - Etude des paiements selon 4 groupes d'âge (0-17 ; 18-29 ; 30-44 ; 45-64) ⇒ Description de la maladie au cours de la vie <p>Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.</p>
Radcliff <i>et al.</i> (2012) <i>Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.</i>	Examen des hospitalisations et coûts associés au cours de la première année de	Etude rétrospective populationnelle (Floride) à partir de données de registre de naissances appariées à des dossiers de sortie d'hôpital (1998-2007)	Floride, Etats-Unis	Nombre d'hospitalisation, durée de séjour, coûts hospitaliers	<p>Intérêt méthodologique éventuel: démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique sur des soins hospitaliers (1^{ère} année de la vie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Statistiques descriptives sur le nombre d'hospitalisations, la durée du séjour et les coûts estimés par hospitalisation et par nourrisson

	vie chez les enfants avec SB			(US\$) moyens/médians par patient	- Analyses en fonction des caractéristiques sociodémographiques et du type de payeur Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.
Ramachandra <i>et al.</i> (2014) <i>Urology</i>	Examen de l'épidémiologie et du coût des soins de santé de l'urolithiase du tractus supérieur chez les enfants souffrant d'anomalies de la colonne vertébrale.	Mobilisation d'une grande base de données nationale (<i>Pediatric Health Information Systems database</i>) (2004-2011) : inclusion d'hôpitaux déclarant des séjours, passages aux urgences, chirurgie ambulatoire ; identification (codes de classification) des enfants atteints d'urolithiase des voies supérieures, de dysraphisme rachidien et de courbure de la colonne vertébrale.	Etats-Unis	Prévalence de diagnostics et coût additionnel médian (US\$) chez les patients d'intérêt (vs autres patients)	Intérêt méthodologique éventuel: démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique sur une pathologie spécifique : - Données extraites sur démographie, prévalence, procédures chirurgicales et coûts liés aux interventions. Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.
Tilford <i>et al.</i> (2009) <i>Med Decis Making</i>	Estimer les coûts de productivité pour les personnes s'occupant d'enfants et adolescents avec SB	Cas de familles recrutées à partir d'un registre. Principaux aidants (N=98) ayant déclaré leur situation au cours de l'année écoulée et caractéristiques démographiques ; Groupe contrôle extrait d'une enquête populationnelle (N=416).	Arkansas, Etats-Unis	Moyenne annuelle d'heures travaillées en moins par les aidants ; coûts associés sur la vie entière (2002 \$US)	Intérêt méthodologique éventuel: démarche <i>ad hoc</i> de recherche empirique sur des coûts indirects (productivité) : - Analyses de régression pour calculer les différences d'heures travaillées par semaine et les coûts sur la durée de vie. Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.
H.H.S. Wang <i>et al.</i> (2015) <i>Journal of Urology</i>	Décrire des parcours de soins émergents chez des patients avec SB vs sans SB en bonne santé	Etude cas témoin. Données issues du <i>Nationwide Emergency Department Sample</i> (2006-2010). Sélection des sujets sans SB par échantillonnage aléatoire stratifié et appariés à chaque cas (âge, sexe, année de traitement) (ratio 1:4).	Etats-Unis	Prévalence de diagnostics en urgence et coût additionnel moyen (US\$) chez patients avec SB (vs autres)	Intérêt méthodologique éventuel pour la description de la maladie (recours aux soins urgents): - Comparaison de soins lors de visites aux urgences et les coûts associés pour patients avec SB (vs sans) Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.
Y. Wang <i>et al.</i> (2019) <i>Arch Phys Med Rehabil</i>	Estimer les différences de durée de séjour et de coûts pour des hospitalisations comparables de patients avec SB, avec et sans	Etude observationnelle transversale rétrospective, à partir du <i>Nationwide Inpatient Sample</i> (2010-2014) : hospitalisation de patients avec (n=3888) et sans (n=3888) lésions dues à la pression.	Etats-Unis	Différences de durée de séjour hospitalier et de coût (US\$) entre les groupes	Intérêt méthodologique éventuel pour la qualification d'un surcoût lié à la survenue d'un état spécifique lié au SB Réserve sur la comparabilité des données de coût avec la France.

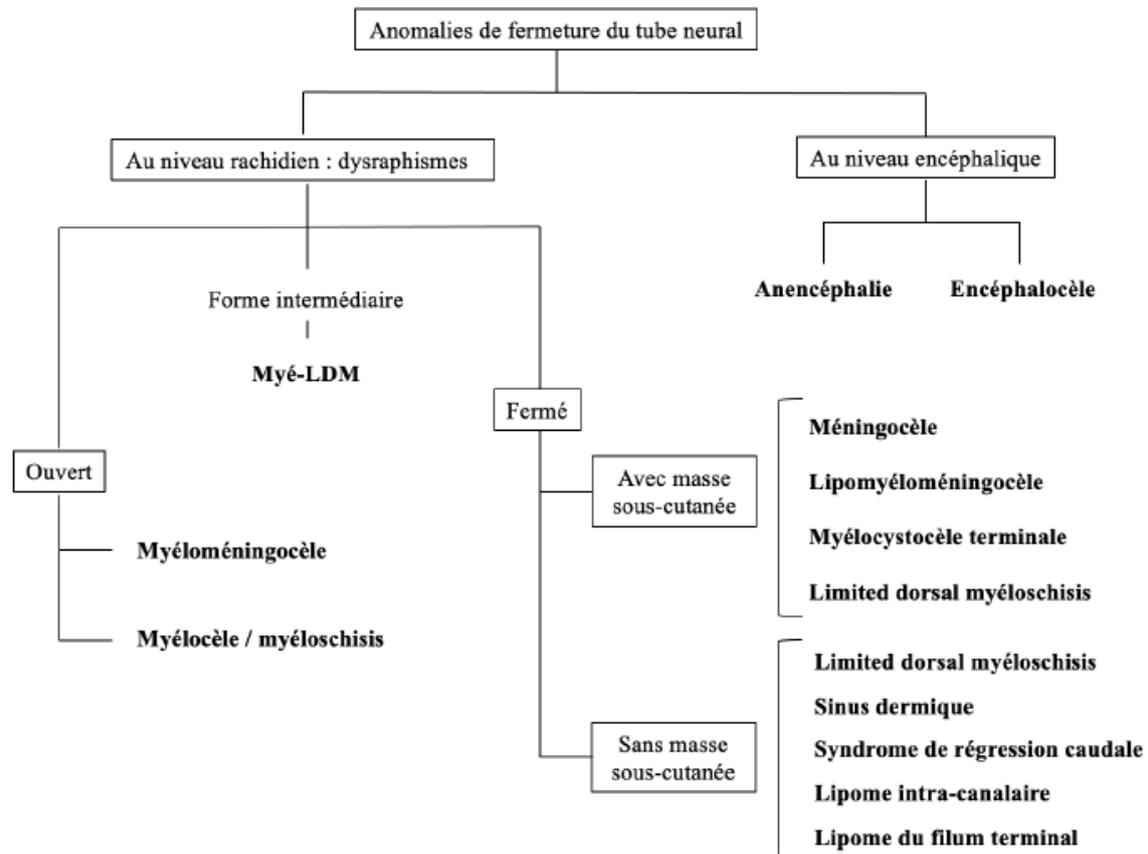
	lésions dues à la pression (ex. escarres)				
Yi <i>et al.</i> (2011) ^a <i>Eur. J. Pediatr.</i>	Comprendre le fardeau économique des AFTN et l'impact socio-économique de la prévention des AFTN par l'acide folique	Revue de littérature systématique (1976-2010) ; 14 études sur le coût de la maladie identifiées	Monde	Pays, type / valeur de coûts (€ 2011) rapportés pour chaque étude	<p>Intérêt pour la description générale de la maladie et les enjeux généraux de sa prise en charge. Deux formes les plus fréquentes d'AFTN sont le SB et l'anencéphalie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>SB</u> résultant d'une anomalie de fermeture du tube neural postérieur (caudal) ; enfants atteints de SB à forte probabilité d'être handicapés tout au long de leur vie (ex. hydrocéphalie, vessie neurologique, atteinte rénale, complications orthopédiques, conséquences psychosociales); minorité de personnes avec SB capables de fonctionner de manière indépendante à l'âge adulte ; progrès médicaux : 90 % des enfants nés avec SB survivent jusqu'à l'âge adulte et espérance de vie en augmentation. - <u>Anencéphalie</u> résultant d'une anomalie de fermeture du tube neural antérieur (crânien) ; anencéphalie létale avant, au moment ou peu après à la naissance. - <u>Dépistage et interruptions de grossesse</u> : plupart des cas d'anencéphalie et SB détectables par des méthodes de dépistage prénatal au deuxième trimestre et par échographie fœtale ; diagnostic associé à une détresse psychologique des parents face à une éventuelle interruption médicale de grossesse, mortinaissance, enjeux émotionnels / financiers liés à la prise en charge d'un enfant atteint d'une AFTN. <p>Intérêt pour un état général des connaissances sur le coût des AFTN tel que documenté dans la littérature académique en 2010. Parmi les constats-clés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 études états-uniennes, 1 étude canadienne, 1 étude espagnole ; qualité des études jugée globalement faible : étendue très limitée des coûts et manque d'analyses de sensibilité ; mais cohérence des résultats rapportés. - <u>Coûts directs médicaux documentés dans la majorité des études (10)</u> : coût médical direct sur la vie entière significatif pour les patients avec AFTN : majorité des coûts liés aux soins hospitaliers, au traitement (incluant chirurgical) au moment du diagnostic initial dans l'enfance et aux comorbidités à l'âge adulte (cf. Ouyang <i>et al.</i> 2007) - <u>Coûts directs non-médicaux moins documentés</u> : coûts de services éducatifs adaptés (2 études) ; coûts directs médico-sociaux (2 études) ; coût du temps passé par les aidants (2 études)

					<p>- <u>Coûts indirects à vie</u> pour les patients avec SB potentiellement très élevés en raison d'une morbidité accrue et du décès prématuré (2 études).</p> <p>Réserve sur la comparabilité des données de coûts rapportés avec la France.</p>
--	--	--	--	--	---

Sigles et abréviations : SB : spina bifida ; MMC : myelomeningocele ; TA : technologies d'assistance ; OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

^a étude commanditée par Bayer HealthCare et réalisée en collaboration entre Mapi Values et l'équipe Bayer Health Economics and Outcomes Research

Annexe 15 : Classification des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) comprenant les dysraphismes



Source : Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS): Prise en charge en Médecine Physique et Réadaptation du patient atteint de Spina bifida. Argumentaire scientifique (2021).

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3293075/fr/prise-en-charge-des-dysraphismes-en-periode-perinatale

Annexe 16 : Exemple de modalités de prise en charge de patients porteurs d'un dysraphisme ouvert

Source : exemple indicatif à partir d'une expérience clinique - audition avec le Docteur Emmanuelle Samson, médecin chargée de coordination au Centre de Référence Maladies Rares, CHU Pontchaillou de Rennes

- **Sur le plan neurochirurgical :**
 - Chirurgie à la naissance.
 - Mise en place de dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) +/- changement.
 - Surveillance échographie trans fontanelle puis radiographique annuelle de la DVP.
 - Consultation annuelle.
 - IRM cérébrale et médullaire régulière.
 - Si impact sur le plan neuro visuel / ophtalmologique : consultation avec ophtalmologue/ orthoptiste (+/- rééducation) / correction optique.
 - Si épilepsie : traitement anti épileptique / suivi électroencéphalogramme et suivi avec neuropédiatre.
- **Sur le plan gastro entérologique:**
 - Laxatifs per os et / ou locaux (suppositoire).
 - Lavement (poire à lavement ou utilisation de laxatifs locaux tel que Normacol.
 - Protection.
 - Matériel d'irrigation colique rétrograde type péristeen.
 - Consultation gastro entérologue / proctologue annuelle.
 - A l'âge adulte : réalisation de coloscopie courte et de manométrie anorectale.
- **Sur le plan urinaire :**
 - Traitements anticholinergiques : per os sous AMM pour la galénique de solution buvable (délivrance hospitalière uniquement).
 - Sonde à usage unique 6 fois par jour.
 - Passage infirmier diplômé d'Etat (IDE) sur les temps scolaires pour réalisation des soins type hétérosondages urinaires intermittents.
 - Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) pré examen urodynamique / ECBU en cas de signe d'infection urinaire.
 - Surveillance biologique de la fonction rénale (créatinine plasmatique/ cystatine C).
 - Protection (pour les fuites urinaires).
 - Suivi par échographie réno vésicale annuelle.
 - Suivi par Bilan Uro-Dynamique annuel +/- cystographie rétrograde +/- scintigraphie rénale au DMSA.
 - +/- BOTOX intra détrusorien (chez l'enfant en chirurgie ambulatoire sous anesthésie générale, chez l'adulte en ambulatoire sous anesthésie locale).
 - +/- chirurgie d'agrandissement vésicale et de dérivation urinaire continente.
 - +/- chirurgie type mise en place de sphincter urinaire artificiel ou ballonnets sous urétraux.
 - Fibroscopie.
 - Consultation avec chirurgien viscéral pédiatrique puis urologue.
- **Sur le plan Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) / orthopédique:**
 - Consultation MPR / chirurgien orthopédique.

- Appareillage (posture de jour/ de nuit) : membres inférieurs / hanche / pieds / corset.
- Fauteuil roulant manuel (FRM) / fauteuil roulant électrique (FRE) + corset siège ou assise moulé.
- Kinésithérapie hebdomadaire.
- Suivi en ergothérapie hebdomadaire.
- Suivi en psychomotricité hebdomadaire.
- Suivi hospitalisation de jour en attente de place en structure médicosociale.
- Radiographie du rachis entier / hanche une fois par an.
- Ostéodensitométrie (ODM).
- Supplémentation vitamine D.
- **Sur le plan scolaire :**
 - Equipe de suivi de scolarité (ESS) / accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH) / scolarité adaptée.
 - Matériel adapté pour l'installation en classe : chaise adaptée / plan incliné.
 - Matériel pédagogique adapté +/- utilisation outil informatique (ordinateur / dictée vocale / souris scanner / scanner barrette).
 - Bilan neuropsychologique +/- séance de rééducation.
- **Sur le plan du domicile :**
 - Adaptation pour favoriser l'autonomie dans les activités de vie quotidienne ; aide aux transferts dans les WC / la salle de bain. Matériel adapté type Montauban.
 - Adaptation du véhicule si fauteuil roulant électrique.

En + : fardeau pour la société en terme de compensation financière pour les parents (absentéisme professionnel / travail à temps partiel / allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) / Allocation journalière de présence parentale (AJPP)).

En + : frais en lien avec les transports par ambulance ou véhicule sanitaire léger (VSL).

- **Risque de complication** (non exhaustive):
 - Cutanée : escarre.
 - Infectieux : ostéite/ pyélonéphrite / méningite / érysipèle.
 - Orthopédique : rétraction / scoliose-cyphose / douleurs / luxation de hanche.
 - Neurochirurgicale : dysfonctionnement de valve / dégradation sur syndrome de refixation.
 - Psychologique : syndrome dépressif.
 - Cardio vasculaire (+ adulte).
 - Métabolique : surpoids.

Annexe 17 : Extraction de données d'évaluations socio-économiques d'interventions de prévention des AFTN par la vitamine B9

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Coût de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
Jentink <i>et al.</i> (2008) <i>European Journal of Public Health</i>	Pays-Bas	<p><u>AFTN</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anencéphalie et lésion cervicale Spina bifida (avec lésions thoraciques, lombaires ou sacrées) <p><u>Prévalence d'AFTN estimée (en 1998-2000)</u> : 9,0 :10 000</p>	<p>Intervention</p> <p>Enrichissement de certains aliments (140 µg/100 g de farine) sans préciser lesquels, ni son caractère obligatoire</p> <p>Le descriptif des gains de santé implique un choix conscient d'aliments enrichis par les femmes</p> <p>Comparateur</p> <p>Absence d'enrichissement</p>	<p><u>Evaluation ex ante</u> : ACE, ACU</p> <p><u>Perspective</u>: sociétale</p> <p><u>Horizon temporel</u> : coûts des soins à vie</p> <p><u>Actualisation</u> (analyse de référence) : 4% pour les coûts, 1,5% pour les résultats de santé</p> <p><u>Analyse de sensibilité</u> : actualisation à 0% et 4% à la fois pour les coûts et les résultats de santé</p>	<p><u>Estimation d'efficacité</u> d'un enrichissement à partir d'études sur la prise de suppléments d'acide folique et sur la consommation alimentaire (non spécifiquement associée à la recherche de vitamine B9) indiquant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aux Pays-Bas, 49% de femmes sont non-supplémentées tel que recommandé en AF (2005) - Sur la base de précédentes enquêtes de consommation alimentaire, 11% des femmes non-supplémentées en AF déclarent consommer davantage de fruits et légumes en prévision d'une grossesse => chiffre retenu par les auteurs pour estimer la proportion de femmes qui 	<p>Coût total de l'enrichissement</p> <p>Reprise de coûts estimés aux Etats-Unis (début des années 1990), soit US\$ 5 à 11 millions, convertis en €2005 aux Pays-Bas et ajusté sur la taille de la population : € 686 000 (entre € 312 000 et € 2 000 000 dans l'analyse de sensibilité)</p> <p>Coûts directs évités</p> <p>Estimation, à partir d'autres travaux, des proportions de patients selon espérance de vie et type/degré de handicap associés aux AFTN</p> <p><u>Coûts directs médicaux</u> : jours d'hospitalisation, chirurgies, visites ambulatoires (fréquences identifiées dans une autre étude puis valorisation avec tarifs locaux)</p> <p><u>Coûts directs paramédicaux</u> : nombre de consultations de physiothérapie dont a besoin un nourrisson atteint d'AFTN – soins dispensés jusqu'aux 18 ans uniquement (avis d'expert puis valorisation avec tarifs locaux)</p> <p><u>Coûts directs non-médicaux</u> : fauteuil roulant, adaptations du logement, éducation spéciale (estimation du coût d'un jour d'école (€74) à partir d'une autre étude, fréquence de recours selon condition de santé)</p> <p>Coûts indirects évités</p> <p><u>Trajets des parents</u> : coûts de transport et de stationnement lors des visites médicales (estimation aux Pays-Bas : 7km)</p>	<p><u>Stratégie "enrichissement" dominante</u> en termes de ratio coûts nets/année de vie gagnée (-1169€/LYG) et en termes de ratio coûts nets/QALY gagnée (-854€/QALY) (<i>coûts nets reflétant la différence entre coût de l'intervention et coûts évités du fait de l'intervention</i>)</p> <p>Enrichissement jugé « efficient » (i.e. selon les auteurs, coûts / LYG < € 20 000) tant que le coût d'enrichissement n'excède pas €5,5 millions et même s'il permet d'éviter un seul cas d'AFTN/an ; "cost-saving" s'il permet d'éviter 6 cas d'AFTN/an ou plus.</p>

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Coût de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
					<p>consommeraient « suffisamment » d'AF via des aliments s'ils étaient enrichis</p> <p>- Estimation de 7 cas d'AFTN évités (sur 148) / an</p> <p><u>Analyse de sensibilité</u> : entre 4 et 14 cas d'AFTN évités / an</p>	<p><u>Perte de productivité des parents</u>: méthode néerlandaise de calcul des coûts de friction</p> <p>Coût à vie moyen estimé pour un enfant avec AFTN (pondération selon la distribution de prévalence des différentes pathologies):</p> <p>242 948 € (actualisation à 0%)</p> <p>128 774 € (actualisation à 4%)</p>	
Hertrampf et Cortés (2008) <i>Food and Nutrition Bulletin</i>	Chili	<p><u>Concentration en folates dans le sang</u> (étude ad hoc, 1999-2000)</p> <p><u>Prévalence des AFTN</u> (anencéphalie, encéphalocèle, spina bifida): naissances vivantes et décès avant un an (registre prospectif dans 9 hôpitaux de Santiago, 1999-2002)</p> <p><u>Prévalence d'AFTN estimée pré-intervention</u>: 17,1:10 000 naissances</p>	<p>Intervention</p> <p>Enrichissement systématique de la farine de blé en AF depuis 2001 (2,2 mg/kg), eq. à des apports en pain à hauteur de 400 µg AF / j (femmes, 15-44 ans)</p> <p>Comparateur</p> <p>Situation antérieure : enrichissement systématique depuis 1951 (fer, vit. B1, B2, B3), sans AF</p>	<p><u>Evaluation ex post</u> : ACE, ACU</p> <p><u>Perspective</u>: non indiquée</p> <p><u>Horizon temporel</u> : coûts médicaux sur 20 ans</p> <p><u>Actualisation</u> : 3% (coût par DALY)</p> <p><u>Analyse de sensibilité</u> : non indiquée</p>	<p>Mesure <i>ad hoc</i> de la quantité d'AF dans le pain (sélection aléatoire de 50 boulangeries dans la région métropolitaine de Santiago)</p> <p>Etude <i>ad hoc</i> avant-après enrichissement (n=605 femmes en âge de procréer ayant au moins un enfant, 3 centres de santé de Santiago) concluant à une hausse des <u>concentrations en folates dans le sang</u> post-enrichissement (contrôle pour la consommation de pain)</p> <p>Baisse des <u>naissances présentant une AFTN</u> post-enrichissement</p>	<p>Coûts de l'intervention</p> <p><u>Coût de l'ajout d'AF</u> (ingrédient, contrôle qualité): estimé à US\$ 0,15/tonne de farine de blé (source ministérielle à partir des normes techniques d'enrichissement en d'autres vitamines, 1999)</p> <p><u>Coût d'infrastructure pour les meuniers</u> : absent car enrichissement en d'autres vitamines déjà en place</p> <p>Coûts directs évités</p> <p><u>Coûts directs médicaux</u> : coût de prise en charge (<i>rehabilitation</i>) d'un enfant atteint de spina bifida estimé à US\$120 000 (entre naissance et âge de 18 ans)</p> <p><u>Coûts de complications médicales additionnelles</u> : non inclus</p> <p>Coûts indirects : non inclus</p> <p>Coûts non-valorisés : coût « émotionnel » très important pour les familles et aidants mais non pris en compte car « difficile à chiffrer »</p>	<p>Estimation du coût de l'enrichissement par femme en âge de procréer: US\$ 0,16 par an</p> <p>Coût de l'intervention par naissance d'enfant présentant une AFTN prévenue: I\$ 1 200 (sur un an)</p> <p>Coût de l'intervention par décès à la naissance (avant un an) prévenu: I\$ 11 000 (sur un an)</p> <p>Coût de l'intervention par DALY prévenue: I\$91 (sur un an)</p> <p>Economies nettes associées à l'enrichissement: I\$ 1,8 million</p>

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Cout de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
					estimée à 43%, de 17,1 à 9,7/10,000 naissances (RR = 0.57; 95% CI, 0.45 to 0.71) à partir d'un système de surveillance mis en place dans 9 hôpitaux publics de Santiago.		
Bentley <i>et al.</i> (2009) <i>Public health nutrition</i>	Etats-Unis, population adulte (femmes 15-44 ans pour les AFTN)	<u>AFTN, infarctus du myocarde, cancer du côlon, masquage de carence en vitamine B12</u> <u>Prévalence d'AFTN estimée pré-intervention:</u> 10,6:10 000	Intervention Enrichissement de produits céréaliers en vigueur à hauteur de 140 µg d'AF / 100 g de céréales (rendu obligatoire par la FDA depuis 1998). Comparateurs - Pas d'enrichissement (situation antérieure) - Scénarios hypothétiques : enrichissement à 350 ou 700 µg d'AF/100 g de céréales enrichies	<u>Evaluation ex post</u> : ACE, ACU <u>Perspective</u> : non explicite <u>Horizon temporel</u> : variation de QALY à vie <u>Actualisation</u> : 3% par an (tous les coûts et QALY) <u>Analyse de sensibilité</u> : <ul style="list-style-type: none">• 3 tests d'hypothèses de dose-effet• Variations dans la mesure des QALY, des coûts liés aux effets sur la santé• Doublement des coûts d'intervention	<u>Evolution des apports en AF avant-après enrichissement</u> : enquêtes NHANES 1988-1992 ; 1999-2000 <u>Effet modélisé du changement sur la santé</u> : prévalence pré-enrichissement selon sources américaines (ex. CDC, National Cancer Institute) ; risques relatifs d'incidence selon variation des apports en folates quotidiens estimés à partir de travaux publiés ; estimations pour les analyses par sous-groupe. <u>Projections / an selon analyse de référence (et scénario à 700µg d'AF/100g)</u> :	Coûts de l'intervention Estimations à partir d'une précédente étude : US\$3.3 million /an (analyse de référence) ; entre \$6.0 et \$10.6 million (scénarios hypothétiques) Coûts directs (2005\$) <u>Coûts directs médicaux évités</u> : pour les AFTN à partir d'estimations publiées, pondérées selon proportions relatives spina bifida / anencéphalie; coûts des soins de courte durée, des soins ambulatoires, des médicaments et coûts de diagnostic pour les infarctus du myocarde selon estimations publiées ; coûts estimés selon l' <i>Institute of Medicine</i> pour le cancer du côlon avec pondération selon les stades de la maladie. <u>Coûts directs médicaux additionnels</u> : coût du masquage de la déficience en vit. B12 selon calculs du CDC. <u>Coûts directs non-médicaux</u> : non inclus Coûts indirects : non-inclus Cout-utilité Variation de QALY sur la durée de vie et coûts nets liés à la maladie pour chaque résultat de santé estimés en utilisant soit des estimations publiées, soit une approche de modélisation de	Projections par an selon analyse de référence (et scénario à 700µg d'AF/100g) : <u>Résultat total</u> : <ul style="list-style-type: none">• 56 291 (322 940) QALY gagnées• \$780,5 (4364,3) millions de coûts nets évités (coûts nets reflétant la différence entre le coût de l'intervention et les coûts évités du fait de l'intervention) <u>Dont AFTN</u> : <ul style="list-style-type: none">• 3 436 (26 899) QALY gagnées• \$33,7 (263,9) millions de coûts évités <u>Dont carence B12</u> : <ul style="list-style-type: none">• 5 (254) QALY perdues

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Cout de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
					<ul style="list-style-type: none"> • 16 862 (88 172) cas d'infarctus du myocarde évités • 6261 (38 805) cas de cancer du côlon évités • 182 (1423) cas d'AFTN évités • 15 (820) cas additionnels de masquage d'une carence en vit. B12 	Markov, afin de calculer l'impact de chaque stratégie sur l'ensemble de la population.	<ul style="list-style-type: none"> • \$0,1 (4,3) millions de coûts additionnels
Dalziel, Segal et Katz (2010) <i>Public health nutrition</i>	Australie, Nouvelle Zélande	<p><u>Incidence des AFTN</u></p> <p>Possibles co-bénéfices et conséquences négatives des AFTN exclus</p> <p><u>Prévalence d'AFTN estimée pré-intervention:</u> 13,2:10 000</p>	<p>4 interventions</p> <p>1-Promotion de la prise de suppléments d'AF: (a) campagne multi-canaux ; (b) campagne ciblée (femmes défavorisées) ; (c) conseils par un spécialiste</p> <p>2-Extension de l'enrichissement volontaire en AF à d'autres aliments</p> <p>3-Promotion de consommation d'aliments naturellement riches en folates et enrichis : (a) campagne</p>	<p><u>Evaluation ex ante</u> : ACE, ACU</p> <p><u>Perspective</u>: secteur de la santé</p> <p><u>Horizon temporel</u> : 10 ans (ACE) ; coûts / DALY prévenue sur l'espérance de vie moyenne de 80 ans (ACU)</p> <p><u>Actualisation</u> : 5%</p> <p><u>Analyse de sensibilité</u> : sur de multiples paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité des folates / de l'AF • Résultats de santé (selon les estimations utilisées ou le modèle) • Pondération du DALY plus élevée pour le spina bifida 	<p>Evolution des <u>apports en AF</u> post-intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dérivée d'autres études pour les interventions 1 et 3 (p.ex. entre + 17-18 points de % d'utilisation de suppléments) • D'estimations de la FSAZ pour l'enrichissement <p>Evolution de l'<u>incidence des AFTN</u> à partir d'un modèle publié (spécifique pour femmes autochtones) ;</p> <p>Cas évités / an <u>Australie selon intervention</u> : 1a. 27,1</p>	<p>Tous les coûts en AU 2006\$</p> <p>Coûts incrémentaux des interventions</p> <p>Estimations après consultation de rapports d'études, experts, professionnels des secteurs concernés</p> <p><u>AUSTRALIE, COUT ANNUEL MOYEN SUR 10 ANS</u></p> <p><u>Campagnes</u>: à partir de campagnes similaires sur d'autres thématiques, ex. tabac, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a. AU\$ 1 153 126 / an • 1b. AU\$ 232 670 / an • 1c. AU\$ 232 563 466 / an • 3a. AU\$ 1 153 126 / an • 3b. AU\$ 1 038 461 / an <p><u>Enrichissement volontaire</u> : selon données fournies par opérateurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2. AU\$ 81 466 / an (scénario intermédiaire) <p><u>Enrichissement systématique</u> : coût en année 1 puis permanents, selon estimations d'un consultant ou de l'industrie des meuniers : estimations très hétérogènes (analyse de sensibilité)</p>	<p>Coût de l'intervention par AFTN prévenue (ACE)</p> <p>AUSTRALIE, AU\$, (modèle sur 10 ans)</p> <p>1a. 55 000 1b. 60 500 1c. 23 100 2. 14 900 3a. 153300 à 338600 3b. 255700 à 619700 4 (faible). 84 400 4 (élevé). 617 400</p> <p>NOUVELLE-ZELANDE, NZ\$, (modèle sur 10 ans)</p> <p>1a. 38 400 1c. 16 100 2. 7 900 3a. 266900 à 641600 3b. 100600 à 352 500 4. 553 600</p>

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Coût de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
			<p>populationnelle ; (b) approche ciblée (clinique)</p> <p>4- Enrichissement systématique en AF (farine de blé panifiable : 200µg /100g (Aus), 135µg/100g (NZ))</p> <p>Comparateurs Statu quo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coûts d'intervention (selon la source d'information) • Ajout ou non du coût de la perte de choix du consommateur et des coûts de contrôle de conformité • Actualisation à 0% 	<p>1b. 5 1c. 13,1 2. 7,1 3a. 4,4 à 9,7 3b. 2,2 à 5,3 4. 23,8</p> <p><u>Nouvelle-Zélande selon intervention :</u></p> <p>1a. 8,7 1c. 4,2 2. 3 3a. 0,5 à 1 3b. 1 à 3,3 4. 6,9</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4. AU\$ 1 552 408 / an (scénario coût faible) • 4. AU\$ 11 351 261 / an (scénario coût élevé) <p><u>NOUVELLE-ZELANDE, COUT ANNUEL MOYEN SUR 10 ANS</u></p> <p><u>Campagnes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a. NZ\$ 258 554 / an • 1c. NZ\$ 52 145 / an • 3a. NZ\$ 232 844 / an • 3b. NZ\$ 258 554 / an <p><u>Enrichissement volontaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2. NZ\$ 18 266 / an (scénario intermédiaire) <p><u>Enrichissement systématique :</u> coût en année 1 puis permanents</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. NZ\$ 2 966 437 / an <p>Coûts directs évités</p> <p><u>Coûts directs médicaux :</u> IMG, soins maternels, hospitalisations, soins de la pathologie, imagerie, produits pharmaceutiques, visites aux spécialistes et professionnels paramédicaux : calcul d'un coût moyen annuel par AFTN de 1-4 ans (AU\$ 13500) puis à partir de 5 ans (AU\$ 4354)</p> <p><u>Coûts directs non-médicaux :</u> non inclus</p> <p>Coûts indirects:</p> <p><u>Perte de choix du consommateur</u> (enrichissement systématique): minimum \$1 / personne / an testé dans les analyses de sensibilité</p>	<p>Coût par DALY prévenue (ACU, scénario de base) (net cost offsets, reflétant la différence entre coût de l'intervention et coûts directs évités du fait de l'intervention)</p> <p>AUSTRALIE, AU\$, (modèle sur durée de l'espérance de vie)</p> <p>1a. 9100 1b. 12 300 1c. 3800 2- 1100 3a. 27 800 à 62 900 3b. 58300 à 131 900 4 (faible). 13 700 4 (élevé). 133 100</p> <p>NOUVELLE-ZELANDE, NZ\$, (modèle sur durée de l'espérance de vie)</p> <p>1a. 6500 1c. 2700 2. 500 3a. 61 400 à 148 700 3b. 18 200 à 66 000 4. 138 500</p>

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Cout de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
Rabovskaja, Parkinson et Goodall (2013) <i>Journal of Nutrition</i>	Australie	Incidence des <u>AFTN</u> Incidence de <u>neuropathies</u> (liées à une carence masquée en vitamine B12) Prévalence <u>d'AFTN estimée pré-intervention</u> : 13,3 :10 000	Intervention Enrichissement obligatoire en AF de la farine panifiable par le gouvernement australien (2009) Comparateur Enrichissement volontaire en AF et supplémentation volontaire (pratiqués en Australie en 2005, année de référence)	Évaluation ex ante : ACE (<i>incremental cost-effectiveness ratio (ICER)</i>) / ACU Perspective : société Horizon temporel : coûts sur l'espérance de vie avec spina bifida estimée à 43 ans (scénario de base) Actualisation : 5% Analyse de sensibilité : <ul style="list-style-type: none"> • Actualisation : 0-7 % • Différents scénarios d'espérance de vie avec spina bifida • 2 scénarios de coûts de l'enrichissement • Perte de choix pour le consommateur sur une base continue • Analyse du seuil de compensation nécessaire vs rapport coût-efficacité de l'enrichissement. 	Estimation des <u>apports en AF</u> post-intervention (selon FSANZ 2006) Estimation de l' <u>incidence des AFTN post-intervention</u> à partir d'un modèle dose-réponse publié: 31 cas évités / an Evolution de l' <u>incidence des neuropathies sévères</u> : individus > 50 ans avec apport en AF > 1 mg/j post- intervention (selon FSANZ 2006) : 14 cas additionnels / an	Coûts de l'intervention Dérivés d'estimations de la FSANZ (2006) incluant les coûts pour l'industrie et les coûts de régulation pour le gouvernement : coûts permanents additionnels / an (i.e. comparativement aux coûts des interventions pratiquées en 2005) de l'enrichissement obligatoire estimés à AU\$5 780 423 Coûts directs <u>Coûts directs médicaux évités</u> : extrapolés à partir de données de l' <i>Australian Institute of Health and Welfare</i> et de la FSANZ (2006) : décès néonatal (anencéphalie : 12 616 \$AU), spina bifida (scénarios d'espérance de vie : 43 / 84 ans, 13 535 \$A pour les 4 premières années de vie et 4 354 \$AU par la suite) <u>Coûts directs médicaux additionnels</u> : coûts de la carence en vitamine B12 et neuropathie sévère déterminés sur la base d'une précédente étude. <u>Coûts directs non-médicaux</u> : non inclus Coûts indirects : <u>Perte de choix du consommateur</u> : estimée à partir d'une précédente étude expérimentale : enrichissement obligatoire nécessitant une compensation moyenne de AU\$18 par personne par an (IC à 95 % : - AU\$4, AU\$40) ; estimation non incluse dans le scénario de base mais testée dans l'analyse de sensibilité.	Résultat total / an: <ul style="list-style-type: none"> • 539 LYG • 503 QALY gagnées Analyse de <u>coût-efficacité</u> de l'enrichissement systématique (<i>structure de coût non précisée, cf. tableau 3</i>): <ul style="list-style-type: none"> • AU\$ 184 437 par cas d'AFTN prévenu • AU\$ 419 845 par cas additionnel de neuropathie sévère ICER : enrichissement obligatoire (<i>structure de coût non précisée, cf. tableau 3</i>) : <ul style="list-style-type: none"> • AU\$ 10 723 / LYG • AU\$ 11 485 / QALY gagnée • Si ajout de la perte de choix du consommateur, ICER passant à près de AU\$ 800 000 / QALY gagnée

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Cout de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
<p>Grosse et al. (2016)</p> <p><i>American journal of preventive medicine</i></p>	Etats-Unis	<p>Incidence de cas de <u>spina bifida</u> (anencéphalie et mort-nés exclus)</p> <p><u>Prévalence d'AFTN estimée pré-intervention</u> : 6,5 :10000</p>	<p>Intervention</p> <p>Enrichissement obligatoire de céréales en AF depuis 1996-1997 (140µg/100g)</p> <p>Comparateur</p> <p>Pas d'enrichissement obligatoire (période précédant l'obligation réglementaire)</p>	<p><u>Evaluation ex post</u> : ACE</p> <p><u>Perspective</u>: société</p> <p><u>Horizon temporel</u> : non-précisé</p> <p><u>Actualisation</u> : non précisé</p> <p><u>Analyse de sensibilité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation (selon données d'enquête et la littérature) que 8% des AFTN évités sont liés à l'enrichissement volontaire des céréales prêtes à consommer (jusqu'à 400 µg par portion selon cadre réglementaire depuis 1996) • Non prise en compte des coûts liés au temps des aidants familiaux 	<p>Evolution du nombre de cas annuels de <u>spina bifida</u> entre 1995-96 et 1999-2011 (système de surveillance des anomalies congénitales) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction de 1,94 cas pour 10 000 naissances vivantes • 767 cas de spina bifida évités / an (naissances vivantes) 	<p>Coûts de l'intervention</p> <p>Coût de l'AF estimé à \$0,10-0,15 / tonne métrique de farine en 2013, à \$0,20-0,30 \$ par tonne métrique en 2014 et, en raison d'une pénurie au début de 2015, à près de \$1,00 par tonne en mai 2015 (appui sur communication personnelle).</p> <p>Coûts directs évités</p> <p><u>Coûts directs médicaux</u> : extrapolés de précédents travaux (publication CDC), ajustés pour l'inflation et ramenés en 2014 US\$.</p> <p>NB : Proposition des auteurs de réduire de 10% les coûts évités du fait d'un possible lien entre enrichissement obligatoire et hausse des cas de spina bifida et baisse des cas de lésions au niveau cervical / thoracique (sans préciser si cela est effectué dans l'analyse principale ou de sensibilité)</p> <p><u>Coûts directs non-médicaux</u> : coûts de services éducatifs et de développement de l'enfant spécifiques</p> <p>Coûts indirects: temps des aidants familiaux (dérivé d'une précédente étude spécifique au spina bifida)</p>	<p><u>Coûts évités / an</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse principale : \$607 millions, ou \$442 millions en excluant l'aide familiale • Scénario extrême : \$438 millions ou or \$319 millions en excluant l'aide familiale <p><u>Résultat net</u> (analyse principale, après prise en compte du coût de l'enrichissement) : économies de \$603 millions, ou \$438 millions en excluant l'aide familiale</p>
<p>Kagawa et al. (2017)</p> <p><i>Congenital Anomalies</i></p>	Japon, ville de Sakado (101 000 habitants)	<p><u>Biologie</u> : Concentration en folates dans le sang et de l'homocystéinémie</p>	<p>Intervention</p> <p>'Sakado folate project' (à partir de 2006) : <u>Information sur le génome</u> des participants (n=1101),</p>	<p><u>Evaluation ex post</u> : réduction des coûts médicaux</p> <p><u>Perspective</u>: non précisée</p> <p><u>Horizon temporel</u> : étude sur une durée de 4 mois</p>	<p>Collecte de données <i>ad hoc</i> sur l'évolution du taux de folates <u>sériques</u> (avant et 4 mois après l'intervention): hausse de 29% ; et diminution de l'<u>homocystéine sérique</u> (plus</p>	<p>Coûts directs évités</p> <p><u>Coûts directs médicaux</u>: estimation de coûts évités (infarctus, cancer du côlon, spina bifida) <u>associés à la hausse du taux folates sériques</u> selon Bentley et al. (2009) : 1 669 ¥ / personne / an soit un total de 1 784 042 ¥ par an</p>	N/A

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Cout de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
			distribution de <u>riz/pain enrichis en folates</u> et <u>sensibilisation</u> / diffusion de <u>conseils</u> notamment aux personnes dont le <u>génotype</u> est <u>défavorable</u> au métabolisme des folates Sensibilisation à l'échelle de la ville via des conseillers nutritionnels intervenant dans divers milieux de vie Comparateur Etude avant-après	<u>Actualisation</u> : non <u>Analyse de sensibilité</u> : non	marquées chez les personnes au génotype défavorable) Compte-tenu de l'échantillon de participants et du nombre de naissances à l'échelle de la ville, pas d'évaluation de l'impact sur le nombre de grossesses avec AFTN		
Saing <i>et al.</i> (2019) ^a <i>Applied Health Economics and Health Policy</i>	Australie	Prévalence des <u>naissances concernées par des AFTN</u> (anencéphalie, encéphalocèle, spina bifida ; inclusion des IMG après 20 semaines de grossesse) <u>Prévalence d'AFTN estimée</u>	Intervention Depuis 2009, enrichissement obligatoire en AF (2-3 mg / kg de farine de blé panifiable), maintien des interventions préalables Comparateur	<u>Evaluation ex post</u> : ACU <u>Perspective</u> : société <u>Horizon temporel</u> : espérance de vie de la population (78 ans) <u>Actualisation</u> : 5 % pour les coûts et bénéfices futurs (analyse de référence)	<u>Source</u> :Australian Institute of Health and Welfare (AIHW, 2016)* <u>Apport en AF*</u> (femmes, 16-44 ans) : hausse de 145 µg/jour (> à la hausse attendue de 100 µg/jour). <u>Dépassement</u> limite supérieure de sécurité	Tous les coûts en 2014 AU\$ Coûts de l'intervention <u>Mise en œuvre</u> (meuniers, boulangers) : estimations du cabinet Catalyst, en distinguant coûts de démarrage (AU\$ 2 893 500) et coûts permanents (AU\$ 456 600) <u>Contrôle</u> : coûts de démarrage liés à l'application de la loi (selon rapport de 2007) soit AU\$ 33 067 Coûts directs évités <u>Coûts directs médicaux</u> : extrapolés de sources administratives de santé ou précédentes études	<u>Bénéfices</u> de l'enrichissement obligatoire: <ul style="list-style-type: none">• 301 années de vie gagnées / an• 293 QALY gagnées / an <u>Coûts permanents</u> d'enrichissement obligatoire : <ul style="list-style-type: none">• Industrie :AU\$ 456 600

Auteurs (date), revue	Pays, région	Condition de santé étudiée	Intervention, comparateurs	Type d'évaluation <i>Perspective, temporalité, actualisation, analyse de sensibilité</i>	Effets cliniques	Coûts <i>Cout de l'intervention, coûts directs évités, coûts indirects évités, coûts additionnels, coûts non valorisés</i>	Résultat général
		pré-intervention : 10,2 :10000	Ensemble des mesures avant enrichissement obligatoire (y compris éducation, supplémentation et enrichissement volontaire)	<p><u>Analyse de sensibilité probabiliste incluant notamment</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valeurs hautes et basses pour plusieurs paramètres (incidence des AFTN, estimations de coûts) • Prise en compte de la tendance à la baisse de la prévalence préexistante • Absence d'actualisation 	<p>[LSS*] estimé à moins de 1 % des adultes et 21 % des enfants âgés de 2 à 3 ans.</p> <p><u>Baisse des AFTN</u> (registres, 2006-2008 vs 2009-2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baisse de 14,4 % (75 % chez les mères autochtones et des îles du détroit de Torres, 55 % chez les mères adolescentes) • 32 cas évités/ an (analyse de sensibilité : 14 cas attribuables à l'intervention si prise en compte des tendances préexistantes à la baisse de la prévalence des AFTN). 	<p>américaines : hospitalisation initiale, soins aigus, soins de médecine générale et de spécialistes, technologies d'assistance aux patients.</p> <p><u>Coûts directs non-médicaux</u> : non pris en compte</p> <p>Coûts indirects</p> <p><u>Temps des aidants</u> : nombre d'heures des parents par semaine (par type de lésion, selon précédente étude américaine et statistiques hospitalières australiennes)</p> <p><u>Perte de productivité des aidants</u>: estimation de la valeur des heures hebdomadaires de travail perdues (selon <i>human capital approach</i> et valeur du salaire horaire moyen en Australie)</p> <p><u>Perte de productivité des personnes concernées par une AFTN</u> : proportion de personnes employées souffrant d'un handicap (restriction physique proxy de spina bifida) et réduction du nombre d'heures travaillées vs personne sans handicap (selon Bureau des Statistiques Australiennes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gouvernement : AU\$ 147 677 • Total : AU\$ 0,026 par personne / an <p><u>Coûts nets liés à l'obligation l'enrichissement (incluant le coût de l'intervention, les coûts directs évités mais excluant les coûts indirects évités)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AU\$ 109 323 /an • AU\$ 373 / QALY <p><u>Coûts totaux nets liés à l'obligation l'enrichissement (incluant le coût de l'intervention, les coûts directs évités et les coûts indirects évités)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AU\$ -1 450 326 /an • AU\$ - 4943 / QALY <p>Variable la plus influente dans l'<u>analyse de sensibilité</u> : estimation de la prévalence des AFTN post-enrichissement obligatoire</p>

Sigles et abréviations : ACB : analyse coût-bénéfice ; ACE : analyse cout-efficacité ; ACU : analyse coût-utilité ; AF : acide folique ; AFTN : anomalies de fermeture du tube neural ; CI : intervalle de confiance ; DALY : disability-adjusted life year (année de vie corrigée de l'incapacité) ; EFA : équivalents folates alimentaires ; FSANZ : Food Standards Australia New Zealand ; IMG : interruption médicale de grossesse ; LYG : Life Year Gained (année de vie gagnée) ; QALY : Quality-adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité) ; RCE : rapport de coût-efficacité ; RR : réduction du risque.

⁹ Etude financée par le Australian Health Ministers' Advisory Council, dont un précédent rapport d'évaluation économique apporte des informations d'intérêt complémentaire (Australian Health Ministers' Advisory 2017). Des informations issues de ce rapport ont été ajoutées dans cette ligne du tableau : elles sont signalées par le symbole *

Annexe 18 : Éléments historiques (non-exhaustifs) sur les discussions entourant la stratégie d'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique pour prévenir les AFTN au Royaume-Uni

Source: Audition de Dr Mette Kragh-Furbo, Lecturer in Sociology of Public Health, School of Public Health, Policy & Systems, University of Liverpool. Dr Kragh-Furbo coordonne actuellement un projet de recherche financé par le Economic and Social Research Council (ESRC) britannique interrogeant les raisons pour lesquelles les folates continuent à susciter la controverse.

Dans la continuité des études ayant montré, au début des années 1990, que l'acide folique réduisait le risque de grossesse affectée par une AFTN, un groupe de travail a été mis en place par les autorités de santé britanniques, ce qui a conduit à une recommandation de prise d'acide folique avant la conception et durant le premier trimestre de grossesse pour toutes les femmes. Dès lors ont pris place des discussions sur l'enrichissement volontaire d'aliments en acide folique pour lequel les acteurs industriels avaient un intérêt. La *Food Standard Agency* (FSA) a demandé un rapport au *Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy*, qui a notamment conclu qu'une stratégie d'enrichissement universel (240 µg / 100 g de farine) aurait un impact significatif sur la réduction du nombre de grossesses affectées par une AFTN sans entraîner « d'apport élevé en folates inacceptable » dans un groupe de population (*Committee on Medical Aspects of Food Nutrition* 2000).

En 2002, suite à ce rapport mais considérant les préoccupations exprimées par des organisations professionnelles médicales, notamment concernant le risque de masquage d'un déficit en vitamine B12 associé à cette stratégie d'enrichissement et les préoccupations qui l'entourent, la FSA n'a pas recommandé sa mise en place et préconisé de poursuivre des interventions éducatives. Depuis lors et jusqu'à 2018, sans qu'il ne s'agisse d'un objet de discussion de premier plan dans la société, la stratégie d'enrichissement obligatoire a été beaucoup débattue, notamment à la Chambre des Lords, reflétant la complexité du sujet, sans qu'une orientation claire ne se dégage sur le sujet. Ces débats incluaient notamment des positions mettant en avant la nécessité de sauver des vies et d'autres dénonçant une approche médicamenteuse de masse (*mass medication*) et l'intervention d'un « Etat-Nounou » (*nanny state*).

Compte-tenu de l'avancée des connaissances, le COMA devenu *Scientific Advisory Committee on Nutrition* (SACN) a été saisi en 2003 et, après consultation publique, a remis un rapport en 2006 recommandant l'enrichissement systématique (*mandatory fortification*) avec en parallèle un contrôle de l'enrichissement volontaire et en veillant à ce que l'utilisation des compléments alimentaires fasse l'objet de préconisations pour éviter le surdosage, notamment à l'attention des personnes de plus de 50 ans en raison du risque de masquage du déficit en vitamine B12, et de preuves scientifiques décrites à l'époque comme manquant de clarté et de cohérence sur les liens entre des doses trop élevées d'acide folique et le risque de promouvoir le développement de cellules pré-cancéreuses. Le rapport recommandait également un maintien de la supplémentation en acide folique préconisée en période périconceptionnelle. Il concluait par ailleurs à un niveau de preuve insuffisant pour recommander l'enrichissement systématique de farines en acide folique sur la base d'une réduction du risque de maladies cardiovasculaires (*Scientific Advisory Committee on Nutrition* 2006). Les décisions politiques qui ont suivi ont, selon les discussions à la Chambre des Lords et à la Chambre des Communes, apparu privilégié des options éducatives. En 2009, un

nouveau rapport du SACN, sollicité pour une mise à jour de ses conclusions, a conduit à des recommandations similaires aux précédentes (Scientific Advisory Committee on Nutrition 2009).

Par la suite, à partir de 2013, des discussions à la Chambre des Lords indiquent une attente des résultats de la nouvelle *Nutrition and Diet Survey* pour reconsidérer la question de l'enrichissement systématique. En 2015, le SACN a écrit aux autorités de santé pour exprimer sa préoccupation quant au non-suivi de sa recommandation sur l'enrichissement systématique, notamment compte-tenu des expériences probantes dans d'autres pays et dans un contexte où les niveaux d'enrichissement volontaire en acide folique dans les aliments seraient en baisse. De plus, en 2016 *Food Standard Scotland* a informé le SACN qu'en l'absence de progrès sur la question au Royaume-Uni, des ministres écossais avaient fait part de leur souhait de procéder unilatéralement à l'enrichissement obligatoire en acide folique de la farine en Écosse (Scientific Advisory Committee on Nutrition 2017).

De nouveau saisi, le SACN a publié un rapport en 2017 maintenant ses précédentes recommandations émises en 2006 et 2009 (Scientific Advisory Committee on Nutrition 2017). Les discussions ont ensuite notamment porté sur l'enjeu de réduction des inégalités sociales en lien avec les apports en folates/acide folique. Des travaux scientifiques ont également été réalisés sur la limite supérieure de sécurité des apports en acide folique compte-tenu de l'exposition de l'ensemble de la population à l'enrichissement systématique. Ils ont conclu aux mêmes niveaux que ceux établis à l'échelle européenne et aux Etats-Unis. Cet aspect est néanmoins resté débattu.

En 2019, le Gouvernement du Royaume-Uni a lancé une consultation publique sur la proposition de mise en œuvre d'un enrichissement systématique de la farine en acide folique au Royaume-Uni pour contribuer à prévenir les AFTN. Il a publié les résultats en 2021, faisant état de 1438 réponses dont 88% d'individus. Parmi les répondants, 53% étaient d'accord avec la proposition et 39% en désaccord. La consultation abordait une diversité d'aspects (sélection des vecteurs alimentaires, autres mesures de prévention, groupes de population / entreprises susceptibles d'être négativement impactés, avis sur le projet d'Analyse Coût-Bénéfice joint à la consultation, autres impacts, enjeux pratiques) pour lesquels une synthèse des résultats et la réponse du gouvernement sont présentés. Le Gouvernement a alors annoncé sa décision de mettre en œuvre la proposition (Gouvernement du Royaume-Uni 2021b, 2021a).

En 2022, le Gouvernement a annoncé une consultation à l'échelle du Royaume-Uni sur la réglementation relative au pain et à la farine concernant la quantité d'acide folique à ajouter à la farine (Gouvernement du Royaume-Uni 2022). En janvier 2024, il a annoncé les résultats de la consultation et confirmé l'intention de mettre en œuvre l'enrichissement systématique, avec pour prochaines étapes l'information de l'Organisation Mondiale du Commerce et de la Commission Européenne quant aux modifications législatives prévues et, par la suite, la soumission des modifications législatives proposées à l'approbation parlementaire (Gouvernement du Royaume-Uni 2024).

Notes
