



PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8623

Acide folique Analyse Risque-Bénéfice

7 décembre 2011

1. INTRODUCTION ET QUESTION

Le Conseil Supérieur de la Santé a estimé utile d'élaborer un avis concernant les avantages et les inconvénients de l'administration de compléments d'acide folique.

La question a été posée quant aux avantages et risques d'une ingestion systématique de compléments d'acide folique, durant la grossesse ou non et pour différents groupes d'âge. En outre, les avantages et les inconvénients d'un enrichissement en acide folique des denrées alimentaires générales et spécifiques ont été pris en compte.

Pour pouvoir répondre à la question, le dossier a été confié au groupe de travail permanent NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé, y compris Sécurité Alimentaire).

2. CONCLUSION / RECOMMANDATION

Conclusions :

1. Le folate est essentiel pour le corps. Les folates naturels se retrouvent dans l'alimentation ; la forme synthétique utilisée pour l'enrichissement des denrées ou les compléments est l'acide folique. Il ressort clairement de la littérature que l'utilisation d'un complément en acide folique (400 µg/jour) dans les semaines entourant la conception diminue le risque de malformations du tube neural (MTN). Malgré le lancement de campagnes de prévention à partir de 1992, le pourcentage de femmes qui, conformément aux recommandations, utilisent un complément d'acide folique dans les semaines entourant la conception est encore trop faible pour enregistrer un gain significatif au niveau de la santé publique.
2. L'ingestion d'acide folique au sein de la population belge n'est pas bien connue. D'une part, les données sont particulièrement rares, d'autre part de plus en plus de produits enrichis apparaissent sur le marché (principalement des céréales et jus de fruits). Un calcul de l'apport, basé sur les données rassemblées voici de nombreuses années, ne semble dès lors pas très judicieux et aboutira très vraisemblablement à une sous-estimation de cet apport.

3. Il ressort des données de la littérature que le statut en folate mesuré parmi différents groupes de la population est meilleur qu'il n'apparaît dans les calculs alimentaires. Jusqu'à présent, aucune donnée n'est disponible pour la Belgique ; une étude concernant le statut en folate chez les femmes enceintes est en cours. Actuellement, il n'est donc absolument pas possible d'évaluer clairement dans quelle mesure un éventuel déficit en folate/acide folique au sein de la population en général constitue un problème de santé publique.
4. Les effets à long terme du PMG libre (acide ptéroylmonoglutamique qui se libère en cas d'apport en acide folique > 400µg/jour) ne sont pas encore clairs. Différentes études suggèrent un lien entre un apport élevé en acide folique et un risque accru de cancer (principalement cancer colorectal et du sein). Il n'existe aucune preuve d'une éventuelle relation entre l'ingestion de folates naturellement présents dans l'alimentation et le risque de cancer.
5. Une UL (*tolerable Upper intake Level*) claire a été fixée pour l'apport en acide folique, notamment 1 mg/jour pour les adultes.

Recommandations :

La prudence reste donc de toute manière indiquée.

1. Des compléments en acide folique de 400 µg/jour dans les semaines entourant la conception ont un effet favorable prouvé ; ils doivent donc être structurellement recommandés à toutes les femmes « potentiellement » enceintes à partir d'au moins 4 semaines avant la conception jusqu'à 8 semaines après celle-ci.
2. Il n'existe cependant, en ce moment, aucune preuve en faveur de l'administration d'un dosage plus élevé. Des compléments de 800 µg/jour peuvent entraîner un dépassement de l'UL.
3. Pour d'autres groupes de la population, il n'existe actuellement aucune indication pour passer, d'une part à un enrichissement systématique, d'autre part à une supplémentation systématique.
4. Etant donné que les enfants constituent un groupe fragile et que les produits enrichis disponibles pour l'instant sont, dans une large mesure, consommés par ces derniers, des études complémentaires sont indiquées. Il serait utile de mesurer effectivement le statut en folate dans ce groupe cible également.
5. La question est soulevée également de savoir si l'apparition sans cesse croissante sur le marché de denrées alimentaires enrichies (et souvent aussi la popularité de ces produits) ne peut pas entraîner un dépassement de l'UL dans certains groupes au sein de la population belge. Intervenir dans ce contexte n'est sans doute pas si simple et va peut-être à l'encontre du marché libre en Europe. Des mesures réglementaires au sein de l'UE s'imposent donc.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

5-MTHF : 5-méthyltétrahydrofolate
CVD : *cardiovascular disease* (affections cardio-vasculaires)
ECA : Enquête de consommation alimentaire
MTN : Malformations du tube neural
PMG : Acide ptéroylmonoglutamique
PNNS : Plan National Nutrition Santé
PRI : *Population reference intake*
RCT : *Randomised controlled trials* (Etudes randomisées contrôlées)
SAM : S-Adénosylméthionine
THF : Tétrahydrofolate
UL : *tolerable Upper Intake level*

3.1 Méthodologie

L'avis repose sur un aperçu de la littérature scientifique, un rapport récapitulatif d'un groupe de travail de l'EFSA au sujet de l'acide folique (2009), la littérature grise et l'opinion des experts.

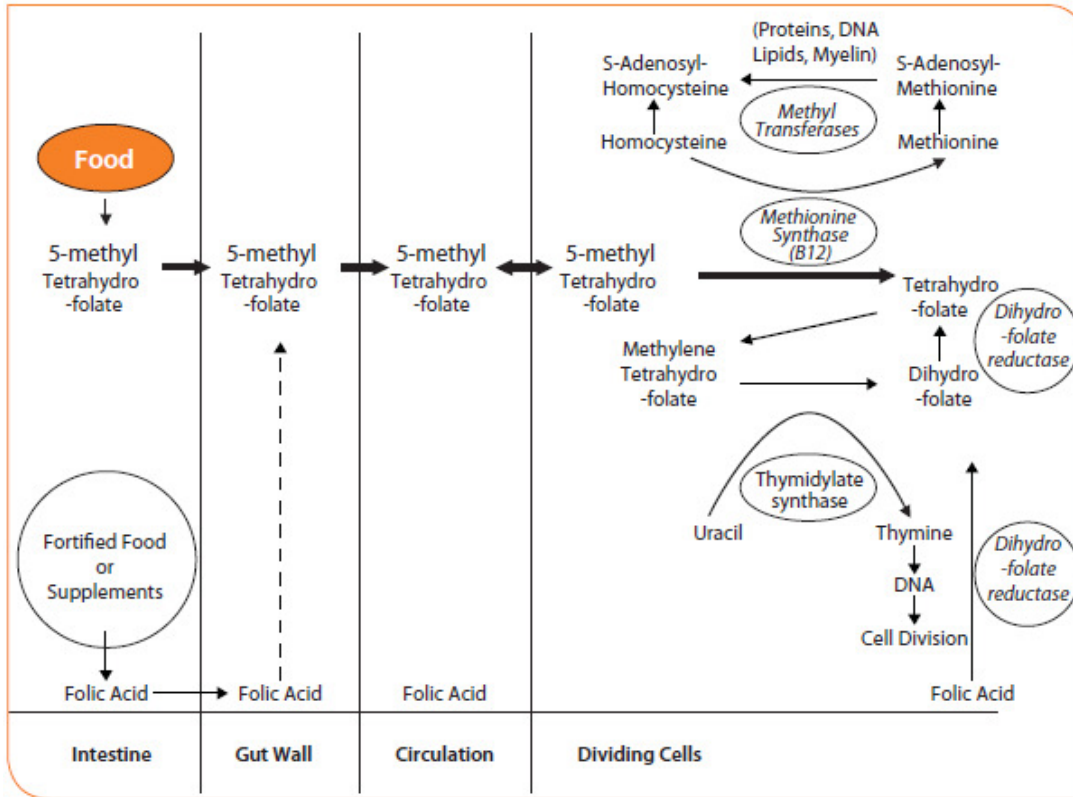
3.2 Elaboration

Introduction

Le folate est une vitamine du groupe B ; il est constitué d'un anneau ptéridine aromatique lié à l'acide p-aminobenzoïque et un ou plusieurs résidus de glutamine. Le corps humain a surtout besoin de folate pour la synthèse et la réparation de l'ADN et pour la méthylation ADN ; le folate exerce en outre une action de cofacteur dans une série de réactions biologiques. Le folate est surtout important durant des périodes de rapide division cellulaire et de croissance. Le corps humain n'est pas à même de le fabriquer ; il dépend donc de l'apport provenant de sources externes. Le folate est naturellement présent dans les légumes verts (p.ex. épinards), les extraits de levure, les agrumes et les abats. L'acide folique est la forme synthétique du folate. Le folate se présente naturellement surtout sous forme réduite, généralement comme polyglutamate, dont les unités d'acide glutamique sont séparées dans l'intestin grêle. Les préparations vitaminées et les aliments enrichis contiennent généralement une forme synthétique d'acide folique, à savoir le PMG. Il est surtout utilisé pour l'enrichissement des denrées et dans les compléments alimentaires. L'acide folique offre l'avantage d'être plus stable dans les denrées et mieux absorbé par rapport aux folates naturels (Lucock, 2000 ; IOM, 1998).

Les folates provenant de l'alimentation sont absorbés par l'intestin grêle et transformés au niveau des muqueuses en 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF) ; il s'agit également de la forme principale dans la circulation sanguine. L'acide folique par contre est tout d'abord réduit et méthylé dans la muqueuse intestinale avant de pouvoir être transformé en 5-MTHF. La capacité du corps à transformer l'acide folique en 5-MTHF est toutefois limitée ; de ce fait, du PMG libre peut être présent dans la circulation systémique après ingestion de > 260 µg d'acide folique (tant via l'enrichissement des denrées que par les compléments) (Kelly, 1997). Le 5-MTHF cède un groupe méthyl à l'homocystéine entraînant l'apparition de méthionine et de tétrahydrofolate (THF). La méthionine est ensuite convertie en S-adénosylméthionine (SAM), le donneur de groupe méthyl habituel pour de nombreuses réactions de méthylation nécessaires telles que la synthèse des neurotransmetteurs monoamines (sérotonine, dopamine et norépinéphrine) et la méthylation de la cytosine nécessaire pour le maintien du codage épigénétique, la structure de la chromatine et la stabilité des centromères (Fenech, 2008). Ces voies (*pathways*) constituent la base biologique d'une analyse risque-bénéfice.

Figure 1 : Métabolisme folate / acide folique



Source : EFSA, 2009

Le folate est surtout connu comme étant la vitamine essentielle durant la grossesse afin de prévenir les malformations du tube neural (MTN). Cela a déjà été démontré dans les années 70 et également à nouveau confirmé dans des publications récentes (Oakley, 2009). La MTN (spina-bifida) est responsable d'importantes malformations avec décès in utero, handicaps lourds chez l'enfant et une courte espérance de vie. L'administration d'un complément d'acide folique à des femmes « potentiellement » enceintes permet de prévenir 30 % au moins des cas de MTN, anencéphalie et bec de lièvre (Department of Health, 2000).

Le folate a également une fonction comme co-enzyme dans la régulation des réactions à l'homocystéine (réaction de méthylation). Une diminution de la concentration en homocystéine dans le sang de 1 $\mu\text{mol/l}$ s'accompagne d'une diminution de 10 % du risque de développer des maladies cardiovasculaires. Un plateau est atteint par un apport de 400 à 500 $\mu\text{g/jour}$ (CSS, 2009).

Apport versus recommandation

La recommandation pour l'apport en folate/acide folique (valeurs PRI) passe de 100 à 200 μg pour la tranche d'âge de 0-18 ans et s'élève à 200 μg par jour pour les adultes. Durant la grossesse, les besoins atteignent toutefois jusqu'à 400 $\mu\text{g/jour}$ (CSS, 2009).

L'ingestion moyenne de folate/acide folique en Belgique n'a été évaluée que dans quelques études de peu d'ampleur mais nous pouvons supposer qu'elle ne diffère pas de l'ingestion moyenne au sein de l'UE qui est comprise entre 168 et 326 $\mu\text{g/jour}$ (De Bree, 1997). Une étude auprès de 150 femmes dans la région de Louvain indique une ingestion de folate/acide folique par l'alimentation d'en moyenne 217 $\mu\text{g/jour}$ (range : 59-493 $\mu\text{g/jour}$) (Vansant, 2005). Une étude auprès de jeunes enfants flamands montre que la plupart d'entre eux ne satisfont pas à la recommandation de 100-130 $\mu\text{g/jour}$. En outre, il ressort d'une première analyse des données

que le jus de fruits (enrichi + non enrichi) constitue la principale source parmi cette population d'étude (Huybrechts, 2008 ; Huybrechts, 2011^{Personal communication}). Ces données doivent toutefois encore être explorées plus avant. En ce qui concerne la dernière enquête de consommation alimentaire (ECA, 2004), aucune ingestion de folate/acide folique n'a été calculée.

Dans le cadre du Plan National Nutrition Santé (PNNS), le statut en acide folique a été déterminé chez les femmes enceintes. Actuellement, toutes les données sont rassemblées mais les analyses ne seront réalisées que dans le courant des prochains mois.

Environ 1/3 des personnes âgées au Royaume-Uni présentent un statut en acide folique faiblement adéquat, les 2/3 restant ayant une teneur sérique en folate hautement adéquate voire élevée (EFSA, 2009). Un certain nombre d'études néerlandaises montrent aussi qu'une ingestion calculée faible n'est par définition pas associée à un statut faible en folate (Gr, 2009).

Durant la majeure partie de la vie adulte on peut atteindre théoriquement par une alimentation variée une ingestion de folate de 200 µg/jour. Durant la grossesse, les besoins sont toutefois doublés et s'élèvent à 400 µg/jour. Cet apport est très difficile à atteindre par le biais de l'alimentation (une femme devrait p. ex. manger 30 tranches de pain complet pour parvenir à 400 µg de folate). Pour la femme potentiellement enceinte une supplémentation s'avère donc clairement nécessaire.

Supplémentation : analyse risque-bénéfice

Il existe 3 possibilités pour parvenir à une augmentation de l'ingestion :

- par un enrichissement standard d'un aliment consommé par la population générale (p. ex. la farine).
- par l'enrichissement de denrées alimentaires spécifiques (p. ex. les céréales pour petit déjeuner, jus de fruits, etc.)
- par la prise de compléments alimentaires, spécifiques ou non pour les femmes « potentiellement » enceintes.

Lors de l'élaboration de recommandations concernant l'acide folique, un certain nombre de considérations de sécurité doivent cependant être prises en compte.

Absorbé par l'intestin grêle, le PMG est réduit en une forme physiologique active d'acide folique. Ce processus de transformation est toutefois saturé en cas d'ingestion de 400 µg/jour. A des doses supérieures, le PMG est transporté dans la circulation sanguine. De façon naturelle, ce PMG se retrouve à peine dans la circulation sanguine. Les effets sont étudiés mais ne sont pas encore tout à fait clairs (EFSA, 2009 ; Gr, 2009).

Comme mentionné précédemment déjà, différentes études randomisées contrôlées (RCT) ont clairement indiqué qu'une supplémentation en acide folique peut prévenir environ 2/3 des cas de malformation du tube neural (MTN) (MRC, 1991). Le risque d'autres malformations congénitales telles que le bec de lièvre et l'anencéphalie diminue également. L'efficacité d'un enrichissement obligatoire de la farine en acide folique aux USA et au Canada a montré une diminution significative du nombre de cas de MTN (Williams, 2005 ; De Wals, 2007). La prévalence a diminué de 28% (USA) et 46% (Canada) (EFSA, 2009).

Les constatations d'études observationnelles suggèrent qu'une ingestion importante de folate (ou des concentrations sériques élevées en folate) peuvent être associées à un risque moindre d'affections cardiovasculaires (CVD) et de cancer et une baisse de la diminution des fonctions cognitives liée à l'âge (EFSA, 2009). Les RCT n'ont cependant pas pu confirmer jusqu'à présent les associations avec les CVD et le cancer. Bien que les données limitées des RCT ne puissent pas montrer d'effet significatif de l'acide folique sur les fonctions cognitives, une RCT (Durga, 2007) a constaté un effet positif de la supplémentation en acide folique sur la fonction cognitive des personnes âgées présentant un faible statut en folate et une déficience en vitamine B₁₂.

Des ingestions élevées d'acide folique sont associées à des risques théoriques d'effets secondaires. Des doses élevées d'acide folique peuvent corriger une anémie associée à une déficience en vitamine B₁₂. On peut dès lors quelque peu s'inquiéter de ce que la déficience réelle en vitamine B₁₂ soit masquée, entraînant éventuellement des dommages neurologiques irréversibles en cas de non administration de vitamine B₁₂. En pratique, l'anémie n'étant pas présente dans la majorité des cas, elle est donc rarement utilisée comme indicateur d'une déficience en vitamine B₁₂ (EFSA, 2009). Une étude publiée très récemment confirme que l'acide folique, via un enrichissement alimentaire ou des suppléments, n'interfère pas avec le métabolisme de la vitamine B₁₂ au niveau cellulaire dans une population en bonne santé (Mills, 2011).

Comme mentionné ci-dessus, un effet positif d'une supplémentation en acide folique sur une détérioration des fonctions cognitives à un âge plus avancé est possible. Cependant, un certain nombre d'études suggèrent précisément une accélération du processus (EFSA, 2009).

Une supplémentation en acide folique est susceptible aussi d'interférer avec l'efficacité d'autres médicaments tels que le méthotrexate utilisé en chimiothérapie et certains antiépileptiques (EFSA, 2009). D'autres études doivent toutefois encore être menées dans ce domaine.

En ce qui concerne la présence d'acide folique non métabolisé dans la circulation systémique après supplémentation orale de > 260 µg/jour, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour en évaluer l'effet à long terme (EFSA, 2009).

Différentes études suggèrent un lien entre une ingestion élevée d'acide folique et un risque accru de cancer (principalement colorectal et cancer du sein) (EFSA, 2009). Une méta-analyse très récente n'a toutefois pas pu démontrer d'association entre l'ingestion de suppléments d'acide folique et le cancer du colon (Figuerido, 2011 ; Gibson, 2011). Une différence de design des études (études observationnelles versus RCT, essais sur animaux versus études humaines) peut être à l'origine des résultats parfois contradictoires. Il n'existe aucune preuve d'une éventuelle relation entre l'ingestion de folates naturellement présents dans l'alimentation et le risque de cancer (EFSA, 2009).

Si nous réalisons une analyse risque-bénéfice sur base de la littérature, nous obtenons le schéma suivant (EFSA, 2009).

Avantages

Certain

Anémie et déficience

MTN

Vraisemblable

Infarctus cérébral (*stroke*)

Possible

Maladies cardiovasculaires

Moindre apparition de certains cancers

Effet positif sur la cognition

Alzheimer

Autres malformations congénitales

Risques

<u>Certain</u>	Masquer une déficience en vitamine B ₁₂
<u>Vraisemblable</u>	Peut favoriser la croissance de certaines tumeurs
<u>Possible</u>	Accélération de la perte des fonctions cognitives Perturbation du système immunitaire Interférence avec une thérapie au méthotrexate

Recommandations actuelles

Une recommandation, valable dans la plupart des pays de l'UE, est que les femmes « potentiellement » enceintes devraient de préférence prendre un supplément d'acide folique afin de diminuer le risque d'apparition de MTN. 20-60 % de toutes les MTN seraient sensibles au folate. Des campagnes de Santé publique (bien que lancées dès 1992) ont, à ce jour, donné des résultats insuffisants. Il existe au niveau européen un système d'enregistrement (EUROCAT : *European Surveillance of Congenital Abnormalities* : www.eurocat-network.eu). Les chiffres de prévalence entre les différents pays varient en fonction de l'exhaustivité des données disponibles, du succès des campagnes menées mais également des possibilités de détection précoce et d'une politique éventuelle en matière d'avortement.

La directive 2002/46/CE concernant l'harmonisation de l'étiquetage des compléments alimentaires reprend des directives spécifiques concernant les vitamines et minéraux dans les compléments alimentaires au sein de l'UE.

Un enrichissement obligatoire de la farine ou du pain pour prévenir les MTN existe déjà depuis longtemps aux USA et au Canada (l'effet en a été cité précédemment). Cette stratégie a été ou est aussi envisagée dans différents pays de l'UE mais n'est, à ce jour, appliquée dans aucun pays européen (EFSA, 2009 ; Gr, 2009 ; Herman, 2011).

L'enrichissement de denrées alimentaires en acide folique est autorisé dans la plupart des pays européens. Les taux d'enrichissement ainsi que les groupes de produits diffèrent toutefois fortement. En Belgique, le sujet est réglementé par l'Arrêté Royal du 3 mars 1992 (concernant la mise dans le commerce de nutriments et de denrées alimentaires auxquelles des nutriments ont été ajoutés). La teneur maximale en acide folique s'élève à 400 µg. Pour les compléments alimentaires, elle est exprimée par portion journalière recommandée. Pour les denrées enrichies, elle s'exprime par portion journalière recommandée ou en fonction de la consommation moyenne comme mentionné à l'annexe 2 de l'AR du 3 mars 1992.

Upper limit

En 2000, un *tolerable upper intake level* (UL) pour l'acide folique a été fixé à 1 mg/jour pour les adultes. Les UL pour les enfants doivent être adaptés en fonction du poids corporel (tableau 1).

Tableau 1: UL for children and adolescents (SCF, 2000)

Age (year)	UL (mg)
1 - 3	200
4 - 6	300
7 - 10	400
11 - 14	600
15 - 17	800

L'UL est basé sur une estimation de l'ingestion la plus élevée d'un nutriment qui n'entraîne pas d'effet négatif pour la santé. Pour l'acide folique, cet UL repose sur le risque de progression des symptômes neurologiques provoqués par le fait que les symptômes hématologiques d'une déficience en vitamine B₁₂ sont masqués (EFSA, 2009 ; Gr, 2000 ; SCF, 2000).

Discussion/Conclusion

Le folate est essentiel pour le corps. Les folates naturels se retrouvent dans l'alimentation ; la forme synthétique utilisée pour l'enrichissement des denrées ou les compléments est l'acide folique. Il ressort clairement de la littérature que l'utilisation d'un complément en acide folique (400 µg/jour) dans les semaines entourant la conception diminue le risque de MTN (malformations du tube neural). Malgré le lancement de campagnes de prévention à partir de 1992, le pourcentage de femmes qui, conformément aux recommandations, utilisent un complément d'acide folique dans les semaines entourant la conception est encore trop faible pour enregistrer un gain significatif au niveau de la santé publique.

L'ingestion d'acide folique au sein de la population belge n'est pas claire. D'une part, les données sont particulièrement rares, d'autre part de plus en plus de produits enrichis apparaissent sur le marché (principalement des céréales et jus de fruits). Un calcul de l'apport, basé sur les données rassemblées voici de nombreuses années, ne semble dès lors pas très judicieux et aboutira très vraisemblablement à une sous-estimation de cet apport.

Il ressort des données de la littérature que le statut en folate mesuré parmi différents groupes de la population est meilleur qu'il n'apparaît dans les calculs alimentaires. Jusqu'à présent, aucune donnée n'est disponible pour la Belgique ; une étude concernant le statut en folate chez les femmes enceintes est en cours. Actuellement, il n'est donc absolument pas possible d'évaluer clairement dans quelle mesure un éventuel déficit en folate/acide folique au sein de la population en général constitue un problème de santé publique.

Les effets à long terme du PMG libre (acide ptéroylmonoglutamique qui se libère en cas d'apport en acide folique > 400µg/jour) ne sont pas encore clairs. Différentes études suggèrent un lien entre un apport élevé en acide folique et un risque accru de cancer (principalement cancer colorectal et du sein). Il n'existe aucune preuve d'une éventuelle relation entre l'ingestion de folates naturellement présents dans l'alimentation et le risque de cancer.

Une UL (Upper Limit) claire a été fixée pour l'apport en acide folique, notamment 1 mg/jour pour les adultes.

La prudence reste donc de toute manière indiquée. Des compléments en acide folique de 400 µg/jour dans les semaines entourant la conception ont un effet favorable prouvé ; ils doivent donc être structurellement recommandés à toutes les femmes « potentiellement » enceintes à partir d'au moins 4 semaines avant la conception jusqu'à 8 semaines après celle-ci (Gr, 2009). Il n'existe cependant, en ce moment, aucune preuve en faveur de l'administration d'un dosage plus élevé.

Des compléments de 800 µg/jour peuvent entraîner un dépassement de l'UL. Pour d'autres groupes de la population, il n'existe actuellement aucune indication pour passer, d'une part à un enrichissement systématique, d'autre part à une supplémentation systématique. Etant donné que les enfants constituent un groupe fragile (UL) et que les produits enrichis disponibles pour l'instant sont, dans une large mesure, consommés par ces derniers, des études complémentaires sont indiquées. Il serait utile de mesurer effectivement le statut en folate dans ce groupe cible également.

La question est soulevée également de savoir si l'apparition sans cesse croissante sur le marché de denrées alimentaires enrichies (et souvent aussi la popularité de ces produits) ne peut pas entraîner un dépassement de l'UL dans certains groupes au sein de la population belge.

Intervenir dans ce contexte n'est sans doute pas si simple et va peut-être à l'encontre du marché libre en Europe. Des mesures réglementaires au sein de l'UE s'imposent donc.

4. REFERENCES

- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Version révisée. Bruxelles: CSS; 2009. Avis n° 8309.
- De Bree A, Van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eu J Clin Nutr* 1997; 51:643-60.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357:135-42.
- DH - Department of Health. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social Subjects n°50; London: The Stationery Office; 2000.
- Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208-16.
- ECA - Enquête de consommation alimentaire belge 2004. Habitudes alimentaires de la population belge de plus de 15 ans. Brussels: WIV-ISP; 2007.
- EFSA – European Food Safety Authority. Folic acid: an update on scientific developments. EFSA meeting summary report. 2009(ISSN 1725-9843).
- EUROCAT – Europeans surveillance of congenital anomalies. Available from: URL:<<http://www.eurocat-network.eu>>
- Fenech M. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics--diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1365-70.
- Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, Wu K, Cole B, Grainge MJ et al. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer* 2011;129:192-203.
- Gr - Gezondheidsraad. Risico's van foliumzuurverrijking. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr. 2000/21.
- Gr - Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatie nr. 2008/02.
- Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, Hollenbeck AR, Subar AF, Schatzkin A et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1053-62.
- Herrmann W, Obeid R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:249-54.
- Huybrechts I, Matthys C, Pynaert I, De Maeyer M, Bellemans M, De Geeter H, et al. Flanders preschool dietary survey: rationale, aims, design, methodology and population statistics. *Arch Public Health* 2008;66:5-25.

- IOM - Institute of Medicine (US). DRI: dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, vitamin B6, folate, vitamin B12, panthothenic acid, biotin and choline. Panel on Folate, other B-Vitamins and Choline. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998.
- Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1790-5.
- Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab* 2000;71:121-38.
- Mills JL, Carter TC, Scott JM, Troendle JF, Gibney ER, Shane B, et al. Do high blood folate concentrations exacerbate metabolic abnormalities in people with low vitamin B-12 status? *Am J Clin Nutr* 2011;94:495-500.
- MRC - Medical Research Council. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-37.
- Oakley GP, Jr. The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology. *Ann Epidemiol* 2009;19:226-30.
- Royaume de Belgique – Arrêté Royal du 3 mars 1992 concernant la mise dans le commerce de nutriments et de denrées alimentaires auxquelles des nutriments ont été ajoutés. MB du 15 avril 1992.
- SCF – Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of folate. Brussels: European Commission; 2000. SCF/CS/NUT/UPPLEV.
- Vansant G. Evaluatie van de foliumzuuriname bij vrouwen in België. *Tijdschrift voor Voeding en Diëtetiek* 2005;31(9).
- Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005;116:580-6.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis (lors des réunions du 23/02/2011 et 28/09/2011) :

CARPENTIER Yvon *	Nutrition, biochimie pathologique	ULB
DE BACKER Guy *	Médecine préventive, santé publique, épidémiologie	UGent
DE HENAUW Stefaan *	<i>Public health nutrition</i>	UGent
DELZENNE Nathalie *	Nutrition, toxicologie	UCL
DEMEYER Daniel	<i>Animal product quality, health value of animal foods</i>	UGent
FONDU Michel	Chimie, additifs, contaminants	ULB
HUYGHEBAERT André	Chimie, technologie	UGent
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	Analyse des denrées alimentaires	ULg
NEVE Jean *	Chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles	ULB
PAQUOT Michel *	Chimie, technologie	Gembloux Agro-Bio Tech
PAQUOT Nicolas *	Nutrition, systèmes métabolique et endocrinien	ULg
PUSSEMIER Luc *	Résidus et contaminants, risques chimiques	CERVA
SCIPPO Marie-Louise *	Résidus et contaminants, stabilité des acides gras	ULg
VAN CAMP John *	Valeur nutritionnelle des aliments, alimentation et santé	UGent
VANSANT Greet *	Alimentation et santé	KULeuven

L'administration était représentée par :

DEGRYSE Pascale	SPF SCAE, DG4
DEBOOSERE Isabel	SPF SCAE, DG4
HORION Benoît	SPFSCAE, DG4

Le groupe de travail a été présidé par Messieurs Yvon CARPENTIER et Guy MAGHUIN-ROGISTER et le secrétariat scientifique a été assuré par Madame Michèle ULENS.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à info.hgr-css@health.belgium.be.