

Les multivitamines et multiminéraux sont-ils utiles pendant la grossesse ?

Référence

Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004905;pub4

Analyse de

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Question clinique

Quelle est l'efficacité de la supplémentation orale en multivitamines et multiminéraux pendant la grossesse pour la mère, le fœtus et l'enfant ?

Contexte

Le déficit en micronutriments est plus fréquent durant la grossesse parce que les besoins de la mère et du fœtus sont plus importants (1). On estime ainsi que, dans le monde, 38% des femmes enceintes souffrent d'anémie, la moitié environ par déficit en fer, et ce surtout dans les pays en voie de développement (2). L'anémie pendant la grossesse est associée à un plus faible poids de naissance de l'enfant (3) et à un risque accru de complications maternelles (4). Les suppléments de fer réduiraient ce risque (5). Le risque d'anomalies du tube neural pourrait être également réduit grâce à un supplément en acide folique (6). D'autres déficits peuvent aussi se rencontrer pendant la grossesse, comme le déficit en vitamine A, en vitamine D, en iode, en zinc. Il n'est pas encore clair si la supplémentation orale en multivitamines offre un avantage pour la mère, pour le fœtus et pour l'enfant.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique

Sources consultées

- Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (mars 2015) : cette base de données est alimentée par une recherche mensuelle dans le Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) et CINAHL (EBSCO), une recherche hebdomadaire dans MEDLINE (Ovid) et Embase (Ovid), par une recherche manuelle dans 30 revues et les actes des congrès importants, ainsi que par des alertes hebdomadaires de 44 revues et une alerte mensuelle de BioMed Central
- listes de références des synthèses et articles trouvés
- experts pour d'autres études en cours
- pas de restriction quant à la langue de publication et au statut de publication.

Études sélectionnées

- 17 études prospectives randomisées contrôlées qui ont examiné l'effet de la supplémentation avec au moins 3 micronutriments pendant la grossesse, versus absence de supplémentation, placebo (2 études) ou seulement 1 ou 2 micronutriments (comme le fer avec ou sans acide folique), sur les critères de jugement chez la mère, le fœtus et l'enfant ; entre les groupes d'étude, il ne pouvait pas y avoir de différence quant aux co-interventions ; il n'y avait pas de limitation quant à la durée de l'intervention

- 15 études ont été menées dans des pays à revenus faibles à modérés et 2 études, en Europe de l'Ouest.

Population étudiée

- 137791 femmes enceintes à n'importe quelle période de la grossesse ; exclusion des femmes positives pour le VIH et des femmes présentant un risque élevé de troubles alimentaires.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : naissance prématurée (< 37 semaines) ; nourrissons petits pour leur âge gestationnel ; insuffisance pondérale à la naissance (< 2,500 g) ; mortalité périnatale et néonatale ; mort-né
- critères de jugement secondaires : anémie maternelle (Hb < 110 g/l au troisième trimestre) ; mortalité maternelle ; fausse-couche (< 28 semaines) ; rupture prématurée de la poche des eaux ; prééclampsie ; césarienne ; macrosomie ; rupture du placenta ; naissance prématurée (< 34 semaines) ; retard du développement neurologique à 6 et 12 mois ; statut alimentaire déficient de l'enfant à 6, 12 et 24 mois ; prix de la supplémentation ; effets indésirables des suppléments ; malformations congénitales (telles que les anomalies du tube neural) ; bien-être ou satisfaction de la mère.

Résultats

- critères de jugement primaires
 - avec une préparation contenant au moins 3 micronutriments (parmi lesquels du fer et de l'acide folique) versus du fer associé ou non à de l'acide folique :
 - une diminution du nombre d'insuffisance pondérale à la naissance a été observée : RR de 0,88 (avec IC à 95% de 0,85 à 0,91 ; N = 15 ; n = 70044 ; niveau de preuve élevé) ; diminution du nombre de nourrissons petits pour l'âge gestationnel : RR de 0,90 (avec IC à 95% de 0,83 à 0,97 ; N = 14 ; n = 67036 ; niveau de preuve modéré) ; ainsi qu'une diminution du nombre de mort-nés : RR de 0,91 (avec IC à 95% de 0,85 à 0,98 ; N = 15 ; n = 98808 ; niveau de preuve élevé)
 - avec une préparation contenant au moins 3 micronutriments (parmi lesquels du fer et de l'acide folique) versus placebo :
 - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de naissance prématurée, d'insuffisance pondérale, du nombre de nourrissons petits pour l'âge gestationnel (N 2 ; en UK)
- critères de jugement secondaires
 - avec une préparation contenant au moins 3 micronutriments (parmi lesquels du fer et de l'acide folique) versus du fer associé ou non à de l'acide folique :
 - pas de différence statistiquement significative quant au nombre de naissance prématurée, d'anémie maternelle au cours du troisième trimestre, de fausses-couches, de mortalité maternelle, de mortalité périnatale et néonatale, de césariennes
 - avec une préparation contenant au moins 3 micronutriments (parmi lesquels du fer et de l'acide folique) versus placebo :
 - aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes d'anémie maternelle au cours du troisième trimestre (N = 1), ni quant au nombre de femmes développant une prééclampsie (N = 1).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les suppléments en micronutriments (parmi lesquels du fer et de l'acide folique) améliorent les résultats en rapport avec la naissance. Les résultats cohérents des différentes évaluations systématiques constituent une base solide pour remplacer le fer et l'acide folique par

une préparation avec au moins 3 micronutriments, contenant aussi du fer et de l'acide folique, chez les femmes enceintes dans les pays en voie de développement où les déficits en vitamines et minéraux sont fréquents chez les femmes en âge de procréer. Le but fixé devrait être l'intégration de cette intervention dans les programmes pour l'alimentation de la mère et les soins anténataux dans les pays en voie de développement.

Financement de l'étude

Accord de coopération entre l'UNICEF (Siège Central) et le Centre for Global Child Health, the Hospital for Sick Children de Toronto, Canada.

Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun à signaler.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie de cette synthèse méthodique avec méta-analyses respecte les critères de la Cochrane Collaboration. L'inclusion des études a été effectuée par deux chercheurs indépendants l'un de l'autre, suivant des critères d'inclusion et d'exclusion clairs. Ils ont réalisé un **funnel plot** pour exclure un **biais de publication**. En raison d'un risque accru de biais de publication, le niveau de preuve a été abaissé pour un critère de jugement. L'extraction des données et l'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses ont été effectuées par deux chercheurs indépendants. La qualité méthodologique des études incluses était globalement bonne. Pour tous les domaines examinés (parmi lesquels la méthode de randomisation, le secret d'attribution (*concealment of allocation*), l'insu des participantes et des évaluateurs, la présentation sélective des résultats), le risque de biais était faible pour au moins 50% des études incluses. Il est donc peu probable que les niveaux de preuve liés aux observations de cette synthèse méthodique soient remis en question. Les auteurs ont effectué une analyse de sensibilité excluant les études ayant plus de 20% de sorties d'étude et aucune différence n'a été observée dans les résultats. La qualité de la preuve a été estimée au moyen du système GRADE, et elle était élevée pour presque tous les critères de jugement primaires. Les critères de jugement primaires ont un caractère « fort », et donc cliniquement pertinent.

Interprétation des résultats

Cette synthèse méthodique n'ajoute que 2 nouvelles études à une synthèse méthodique menée sur le même sujet en 2012 (7). Avec une supplémentation comportant au moins 3 micronutriments dont du fer (avec ou sans acide folique), une réduction de 10% du risque de nourrissons petits pour leur âge gestationnel a été observée, ainsi que de 12% du risque de nouveau-nés avec insuffisance pondérale à la naissance et de 9% du nombre de mort-nés. Ces résultats montrent donc que les suppléments de fer, avec ou sans acide folique, ne suffisent pas. Il ressort d'une analyse de sous-groupe que, pour le critère de jugement « naissance prématurée », il existe un avantage significatif de la supplémentation en micronutriments chez les femmes ayant un petit BMI et pour qui la supplémentation est instaurée précocement.

Il convient toutefois de faire quelques observations. Tout d'abord, en ce qui concerne la population étudiée : les auteurs pakistanais de cette synthèse méthodique ont sélectionné principalement des études menées dans des pays d'Afrique (entre autres le Zimbabwe, la Tanzanie, la Guinée-Bissau), d'Asie (entre autres le Népal, le Pakistan, l'Inde, la Chine) et seulement une étude menée à Londres (en milieu socialement défavorisé) et une étude menée en France. Les études occidentales n'ont pas pu montrer un avantage des multivitamines et multiminéraux versus placebo. Cela s'explique sans doute parce qu'elles ont été menées dans un environnement plus favorisé sur le plan nutritionnel (8). La littérature laisse entendre qu'il existe de nombreuses déficiences possibles, or les études ne mentionnent aucune analyse sanguine de détection de ces déficits. Les résultats seraient peut-être meilleurs si la composition des préparations dépendait plus précisément des

déficiences constatées. Il faut bien sûr aussi tenir compte des coûts supplémentaires et de la faisabilité des analyses sanguines. La composition des préparations utilisées dans les différents groupes « intervention » dépend de ce qui est disponible pour les femmes enceintes comme préparation avec multivitamines et multiminéraux, en pharmacie et en dehors de la pharmacie. Les préparations varient sur le plan quantitatif, mais sont assez semblables sur le plan qualitatif. Il s'agit certes de suppléments nutritionnels sans indication thérapeutique. La méta-analyse n'a pas été conçue pour évaluer les effets indésirables des suppléments. Néanmoins, les effets indésirables signalés se limitaient au système gastro-intestinal.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique dont la qualité méthodologique est bonne montre qu'une supplémentation avec au moins 3 micronutriments (dont du fer et de l'acide folique) versus des suppléments de fer (et d'acide folique), chez la femme enceinte, ne réduit le risque d'insuffisance pondérale à la naissance, de nourrissons petits pour leur âge gestationnel et du nombre d'enfants mort-nés que dans les pays en voie de développement.

Pour la pratique

Les recommandations actuelles de Domus Medica pour l'accompagnement de la grossesse (9) préconisent des suppléments avec de l'acide folique (GRADE 1A), déconseillent l'utilisation systématique de préparations contenant du fer (GRADE 1A) et proposent d'envisager l'administration de vitamine D dans les groupes à risque (GRADE 2B). Ces recommandations restent inchangées car la population des études de cette synthèse méthodique n'est pas directement comparable à notre population moyenne de femmes enceintes.

Références

1. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, et al. Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr* 2011;30:689–701. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.08.004
2. Stevens G, Finucane M, De-Regil L, et al. Global, regional, and national trends in total and severe anaemia prevalence in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013;1(1):e16–25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
3. Haider BA, Olofin I, Wang M, et al; Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3443. DOI: 10.1136/bmj.f3443
4. Murray-Kolb LE, Chen L, Chen P, et al. CHERG iron report: maternal mortality, child mortality, perinatal mortality, child cognition, and estimates of prevalence of anemia due to iron deficiency. *CHERG Iron Report* 2013. URL: cherg.org/publications/iron-report.pdf (consulté le 20 octobre 2016).
5. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5
6. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2
7. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub3
8. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *B J Nutr* 2010;104:437–45. DOI: 10.1017/S0007114510000747
9. Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, et al. Zwangerschapsbegeleiding. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica, 2015.