

---

## Les micronutriments et l'issue de la grossesse

Patrick W Kolsteren<sup>1</sup> & Sonia de Souza<sup>2</sup>

### Résumé

*Ce chapitre passe en revue les connaissances concernant l'influence des carences en micronutriments sur l'issue de la grossesse. Les effets les plus importants constatés sont ceux de la période néonatale avec le petit poids à la naissance, la prématurité, l'avortement et le plus grand risque de morbidité durant la première année de vie. Il est de plus en plus évident qu'une carence en  $\beta$  carotène, magnésium, zinc, vitamine C et peut-être en vitamines B augmente le risque de pré-éclampsie. La possibilité qu'une supplémentation à l'échelle de la population puisse entraîner une amélioration de l'incidence de la pré-éclampsie reste à démontrer. La carence en fer a des effets négatifs sur le poids à la naissance, augmente le risque de prématurité et engendre très probablement plus de complications pour la mère et l'enfant au cours de l'accouchement. Il n'est pas évident qu'elle ait un effet direct sur la mortalité maternelle. La supplémentation en fer durant la grossesse est une pratique largement acceptée et il serait impossible de mener des essais contrôlés avec placebo. Il est évident que la supplémentation est nécessaire dans la plupart des régions où la prévalence de carence en fer est élevée. Cela l'est moins lorsque la prévalence est faible. Cette revue de la littérature soutient l'idée qu'aucune stratégie isolée ne pourra améliorer de façon importante l'issue de la grossesse et qu'une solution doit être envisagée pour améliorer, en général, l'état nutritionnel de la femme enceinte.*

### Introduction

Assurer sa descendance est une des réalisations et joies les plus attendues de l'homme. Pour beaucoup, c'est la principale motivation de la vie et la raison d'exister. Malheureusement, cet acte de procréation correspond aussi dans beaucoup de pays, à la période la plus dangereuse de la vie. La mortalité maternelle reste élevée dans beaucoup de pays en développement et la grossesse est associée à une incidence élevée de fausses couches, d'accouchements prématurés, de petits poids à la naissance et de traumatismes obstétricaux

---

<sup>1</sup> Professeur à l'Unité de Nutrition, Département de Santé Publique, Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique. Email: [pkolsteren@itg.be](mailto:pkolsteren@itg.be) (la correspondance doit être adressée à cet auteur).

<sup>2</sup> MSc Nutrition, Rua Osorio de Almeida 80 apto 301, CEP 22291-000 Urca, Rio de Janeiro - RJ Brazil. Email: [soniamsouza@hotmail.com](mailto:soniamsouza@hotmail.com)

qui mettent en danger les chances de survie du nouveau-né. Le haut risque de mortalité associé à la grossesse ainsi que la faible chance de survie de l'enfant font de la grossesse un investissement très important pour beaucoup de femmes. Au cours de la grossesse, le fœtus dépend pour sa croissance et son développement, entièrement de sa mère. L'état physique général de cette dernière peut dès lors affecter sérieusement l'état physique du nouveau-né à la naissance et consécutivement ses chances de survie. On sait depuis longtemps qu'un apport énergétique faible durant la grossesse affecte le poids à la naissance. Lors de la famine hivernale en Hollande (Lumey 1988, Lumey 1992) et du siège de Leningrad (Antonov 1947) à la fin de la deuxième guerre mondiale, les rations de nourriture diminuèrent considérablement. Les enfants nés au cours de cette période avaient un poids à la naissance inférieur de 338 g par rapport aux enfants nés avant la famine. Cependant, les poids à la naissance étaient peu affectés si les rations de nourriture restaient supérieures à 1500 Kcal par jour. Ces découvertes engendrèrent la mise en place enthousiaste de programmes de supplémentation alimentaire durant la grossesse dans une grande variété de contextes. Les résultats furent malheureusement assez décevants. Les poids à la naissance augmentèrent en moyenne de 50 g avec quelques exceptions où l'augmentation plus élevée était probablement due à l'apport d'un supplément de minéraux. Ces études montrèrent aussi l'existence de mécanismes d'adaptation. Durant la grossesse, des changements métaboliques surviennent pour protéger la mère et sa grossesse par une augmentation de l'efficacité du métabolisme. Le fœtus est aussi un peu protégé au détriment de l'état nutritionnel de la mère (Prentice *et al.* 1983, Lechtig *et al.* 1975a, Lechtig *et al.* 1975b, Mac Donald *et al.* 1981, Adair & Pollit 1985, Mora *et al.* 1979, Mardones-Santander *et al.* 1988). Des mécanismes similaires semblent exister pour les micronutriments. En cas de déficience, le fœtus sera en partie protégé avec un plus grand effort pour la mère.

Si on considère que les carences en micronutriments peuvent affecter la morbidité et la mortalité maternelle, et qu'ils sont aussi essentiels pour le développement du fœtus, il est donc très difficile d'aborder l'effet d'une carence sur la mère et l'enfant séparément. Des recherches récentes suggèrent même qu'au delà de la petite enfance, la santé de l'enfant et même de l'adulte peut être influencée par la période fœtale. La maladie coronarienne, l'hypertension et le diabète de type 2 seraient en partie dus à une croissance et un développement intra-utérins altérés. Ces maladies pourraient être la conséquence programmée d'un stimulus ou d'une agression à un moment

critique et sensible au début de la vie qui aurait des effets physiologiques et métaboliques permanents (Godfrey & Barker 2000). La mortalité maternelle est aussi très difficile à mesurer et à relier aux différentes interventions. Plus de *proxy* indicateurs sur la morbidité peuvent donner une idée si un effet sur la mortalité est suspecté. Les carences seront donc envisagées dans cet article à la fois du point de vue de la mère et de l'enfant.

### *Fer*

Alors que l'apport de suppléments en fer durant la grossesse est une des mesures de santé publique les plus appliquées, il est surprenant de constater qu'on connaît peu les bénéfices du supplément en fer sur la mère ou sa progéniture durant la période foetale et postnatale. Une proportion importante de femmes, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement, deviennent anémiques durant la grossesse. Les estimations montrent que 35 % à 75 % des femmes enceintes dans les pays en développement et 18 % des femmes dans les pays industrialisés sont anémiques (WHO/FAO 1992). La prévalence de l'anémie chez les femmes augmente d'habitude de 15 à 20 % durant la grossesse. Une grossesse normale nécessite un apport de 840 mg de fer avec les besoins les plus élevés durant la seconde moitié. Le fer est nécessaire pour le placenta, le développement de l'utérus, l'augmentation de la masse érythrocytaire et le fœtus. Les besoins journaliers en fer durant la deuxième moitié de la grossesse sont estimés à 6.7 mg par jour, allant même jusqu'à 10-12 mg dans le dernier mois de la grossesse (Beard 2000, Hallberg 1988). Avec un régime moyen normal, l'absorption de fer non hématisque doit augmenter de 50 % pour couvrir l'augmentation des besoins (Allen 2000a). La capacité d'absorption semble augmenter pendant la grossesse mais les estimations des différentes études varient considérablement de 14,3% à 66% à 35 semaines de gestation (Svanberg *et al.* 1976, Barrett *et al.* 1994). Après la grossesse, l'absorption revient à des valeurs comparables à celles avant la grossesse. Etant donné les nombreuses divergences entre les études, il est difficile de savoir si les besoins pendant la grossesse peuvent être couverts par l'augmentation de l'absorption. Il est certain qu'une mobilisation des réserves de fer se produit durant la grossesse et il est plus que probable que malgré l'augmentation de la capacité d'absorption, le fer stocké devra être utilisé. Il semble qu'en moyenne un complément en fer soit nécessaire durant la grossesse.

## MORTALITE MATERNELLE

Dans une récente revue de la littérature, Allen (2000a) a cherché les preuves d'une relation entre la mortalité maternelle et l'anémie. La plupart des articles décrivant cette relation le font sur base d'études rétrospectives ou d'associations entre les taux d'hémoglobine et les *outcomes*. Dans la plupart des études, la relation n'a pas été corrigée en fonction de l'état de santé, de l'environnement, de l'état nutritionnel et des soins de santé reçus. Plusieurs auteurs pensent aussi que la relation entre la mortalité maternelle et l'anémie renvoie plus à une pathologie sous-jacente, qui cause aussi une anémie. Cette causalité est plus complexe qu'une simple carence en fer et une prévalence élevée d'infection à ankylostomes ou d'anémie mégaloblastique par carence en acide folique est fréquemment retrouvée. De nombreux auteurs avaient conclu que la mortalité n'était pas seulement due à l'anémie mais que c'était un facteur contribuant (Chi *et al.* 1981, Llewellyn-Jones 1965). Les associations ne prouvent pas la relation de cause à effet; elles doivent être appuyées par des études d'intervention. Il n'existe pas malheureusement d'études contrôlées de supplémentation documentant les effets sur la mortalité maternelle. Etant donné que la supplémentation en fer durant la grossesse est une stratégie de santé publique largement admise, il ne serait plus éthique de réaliser des études contrôlées avec un groupe témoin placebo. Aucune preuve concluante n'existe sur les bénéfices de la supplémentation en fer dans la diminution de la mortalité maternelle (Steer 2000, Allen 2000a).

## CONCENTRATION MATERNELLE EN HEMOGLOBINE ET POIDS A LA NAISSANCE

Les variations des taux d'hémoglobine qui surviennent pendant la grossesse rendent la détermination de l'anémie difficile. La quantité de plasma évolue durant la grossesse et il y a une chute de l'osmolarité qui diminue la viscosité du sang et augmente le débit sanguin dans la chambre intervillieuse du placenta. L'augmentation du débit sanguin favorise la croissance du fœtus. Le défaut d'une diminution adéquate de la viscosité du sang entraîne l'élévation du taux d'hématocrite et altère le développement du fœtus.

La relation entre l'anémie maternelle et le poids à la naissance a été largement étudiée ces dernières années (Steer 2000, Ramakrisham *et al.* 1999, Scholl & Hediger 1994) et montre une relation en forme de U. Les valeurs basses et élevées en hémoglobine sont associées à un risque augmenté de petit poids à la naissance, avec un intervalle optimal entre les deux. Dans une

récente revue de la littérature, Steer (2000) a analysé les taux d'hémoglobine de 153.602 grossesses, recueillis dans la région de Northwest Thames, Royaume-Uni, entre 1988 et 1991. Le poids moyen à la naissance le plus élevé était associé à un taux d'hémoglobine de 85-95 g/L. Les incidences minimales de petit poids à la naissance (< 2.5 kg) et d'accouchement prématuré (< 37 semaines de grossesse) sont survenues avec une concentration d'hémoglobine de 95-105 g/L. Ces taux sont inférieurs au seuil critique recommandé par l'OMS de 110 g/L pour définir l'anémie chez la femme enceinte (WHO 1968). Dans une analyse multivariée de données recueillies chez 691 femmes au Népal, le poids en période néonatale a aussi suivi une relation en U avec les concentrations en hémoglobine. Les taux bas et élevés d'hémoglobine augmentent proportionnellement les risques de petit poids à la naissance (Dreyfus 1998) cité dans (Allen 2000b). Cette relation en U entre le taux d'hémoglobine, le poids à la naissance et les accouchements prématurés a aussi été étayée par une étude portant sur 44.000 grossesses à Cardiff, au Pays de Galles (Murphy *et al.* 1986).

La preuve fournie par les études contrôlées de supplémentation est moins franche. Vingt études contrôlées de supplémentation ont été revues dans une étude de Cochrane. Différentes issues de grossesses ont été considérées et les auteurs ont dû conclure que *" la supplémentation améliore les indices hématologiques chez les femmes recevant le complément. Aucune conclusion ne peut être tirée en terme d'effets, bénéfiques ou néfastes, sur les outcomes pour la mère et l'enfant puisque les données disponibles proviennent uniquement d'études isolées "* (il n'y a que deux expériences qui rendent compte de l'impact sur le poids à la naissance). Les critères d'admission dans les études étaient aussi très sélectifs (Hb>10 g/L) et n'incluaient pas les femmes avec une anémie sévère (Mahomed 2000). Très peu d'études incluaient des femmes de pays en développement.

#### CARENCE EN FER MATERNELLE ET DUREE DE GROSSESSE

Dernièrement, la question de l'accouchement prématuré a été largement étudiée dans bon nombre d'études (Allen 2000b, Ramakrisham *et al.* 1999, Steer 2000, Allen 2000a, Scholl & Hediger 1994). Il semble y avoir un consensus pour dire que l'anémie ferriprive, mais pas les autres formes d'anémies, augmente le risque d'accouchement prématuré et est associée à un petit poids à la naissance. Allen conclut: *"Les résultats vont dans le sens d'une association entre une anémie ferriprive chez la mère au début de la grossesse et un*

risque plus grand d'accouchement prématuré". L'association disparaît dans le troisième trimestre de la grossesse.

Toutes les preuves mentionnées ci-dessus soutiennent l'idée que l'anémie ferriprive affecte l'issue de la grossesse. L'effet que cela peut avoir sur la mortalité maternelle ne sera vraisemblablement jamais établi étant donné la pratique largement acceptée de donner un complément en fer durant la grossesse et l'impossibilité de réaliser des études de supplémentation avec groupe témoin. Des taux normaux d'hémoglobine et la correction des carences en fer améliorent la santé néonatale et justifient la correction des déficits au cours de la grossesse. Les taux critiques exacts pour déterminer une anémie chez une femme enceinte ne sont pas aussi évidents.

Il est possible que l'étendue du problème de l'anémie pendant la grossesse a été surestimée. Il est certain qu'il existe une association entre des taux d'hémoglobine bas et un faible poids à la naissance, mais l'anémie n'est souvent qu'un facteur parmi d'autres ou un signe d'une pathologie sous-jacente. La correction de l'anémie devrait pouvoir apporter une amélioration. Les effets d'un complément en fer sont probablement plus élevés quand il est donné dans la première moitié de la grossesse ou en début de grossesse.

## *Vitamine A*

Les métabolites du rétinol jouent un rôle métabolique essentiel. Ils permettent la vision de nuit et maintiennent l'intégrité de la cornée. On a découvert que le métabolite, l'acide rétinoïque, joue un rôle fondamental dans le développement de l'embryon. Les récepteurs de l'acide rétinoïque, qui activent la transcription des gènes, ont été identifiés. Chez les animaux, un régime carencé en vitamine A entraîne des malformations à la naissance, essentiellement la microphthalmie et l'anophthalmie associées à des déficiences cardiaques, pulmonaires et urogénitales (Azaïs-Braesco & Pascal 2000). A la lumière de ces découvertes, on pourrait s'attendre à une incidence plus élevée de nouveaux-nés malformés dans les régions où la carence en vitamine A est endémique, mais ce n'est pas le cas. Par contre, on s'accorde à penser à l'heure actuelle que la carence en vitamine A, même marginale, peut affecter les chances de survie de l'enfant, la vitamine A réduisant probablement les périodes de morbidité ou leurs effets (Beaton *et al.* 1993). Cela a déclenché des études de supplémentation dans d'autres groupes de population. Dans une très grande étude sur la supplémentation en vitamine A menée au Népal, 44.646 femmes furent suivies (West Jr *et al.* 1999). Elles reçurent chaque

semaine une dose de vitamine A ou un placebo. Au cours du suivi, on enregistra 22.189 accouchements. Les décès durant la grossesse et jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine du post-partum furent enregistrés. La mortalité dans les 3 groupes: placebo, complément en vitamine A et complément en  $\beta$ carotène était respectivement de 704 (n=51), 426(n=33) et 361(n=36) pour 100.000 grossesses. Cette étude a soulevé un vif intérêt mais la prudence est recommandée dans l'interprétation. Tous les décès furent pris en compte dans la comparaison, même s'il n'y a pas d'explication fonctionnelle à le faire ainsi. Les décès dus à des accidents ou des maladies chroniques ont contribué pour un nombre important aux décès dans le groupe placebo. Si on les exclut, le nombre de décès change (placebo, 43 décès avec RR 1.0; vitamine A, 33 décès avec RR 0.45-1.18 et  $\beta$ carotène, 23 décès avec RR 0.31-0.94). Seul le groupe carotène montre des différences significatives. La période de suivi était aussi beaucoup plus longue que les six semaines de post-partum généralement acceptées. Considérant la définition habituelle des décès liés à la grossesse, les résultats ne sont alors plus significatifs (Sachdev 1999, Ronsmans *et al.* 1999, Azaïs-Braesco & Pascal 2000). Ainsi, il n'existe pas de preuve suffisamment concluante pour justifier une supplémentation en vitamine A pendant la grossesse.

Les dernières théories concernant le rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de la pré-éclampsie et de l'éclampsie ont attiré l'attention sur le rôle direct du  $\beta$ carotène durant la grossesse. Les radicaux libres sont considérés comme les éléments toxiques qui affectent de façon néfaste la fonction vasculaire maternelle. Les radicaux réactifs déclenchent la peroxydation des lipides des membranes cellulaires, en changeant ainsi la structure et consécutivement, le fonctionnement normal de la cellule (Halliwell 1994). Les marqueurs de la peroxydation des lipides augmentent dans le plasma des femmes avec pré-éclampsie; la faible concentration de lipides hydrosolubles et liposolubles dans le plasma et le placenta suggère aussi un état de stress antioxydant. (Yanik *et al.* 1999, Shaarawy *et al.* 1998, Mikhail *et al.* 1994). Dans ces études, de faibles taux de vitamines E, C et  $\beta$ -carotène furent également associés à un risque plus élevé de pré-éclampsie. Une récente étude randomisée semble confirmer cette théorie de lien de causalité entre le stress oxydatif et la pré-éclampsie. Les participantes recevaient, soit un placebo, soit une dose de vitamine E et C. La pré-éclampsie est survenue chez 24 (17 %) des 142 femmes du groupe placebo et 11 (8 %) des 141 femmes du groupe avec supplément de vitamines (Risque relatif ajusté 0.39, p=0.02). Dans la cohorte suivie jusqu'à la fin de l'étude, le risque relatif de pré-éclampsie était de 0.24

(0.08-0.70,  $p=0.002$ ). Il faut souligner que toutes les femmes participantes furent recrutées sur base d'un doppler de l'artère utérine anormal réalisé entre 18 et 22 semaines de grossesse, ce qui représente une sous-population (Chappell *et al.* 1999). Les effets d'une supplémentation sur la population générale seraient beaucoup plus réduits.

Les taux de vitamine A et de  $\beta$ -carotène durant le troisième trimestre ou à la naissance ont également été reconnus comme facteurs prédictifs d'un petit poids à la naissance et de prématurité (Ramakrisham *et al.* 1999). Jusqu'à présent, aucune étude de supplémentation durant la grossesse ne permet de déterminer un lien de causalité. Dans l'étude du Népal (West Jr. *et al.* 1999) l'enregistrement de ces paramètres était inclus mais les résultats n'ont pas encore été publiés.

Du fait de ses effets reconnus sur la morbidité et la mortalité, la vitamine A a récemment fait l'objet de recherches en relation avec l'infection VIH. Certaines études montrent une association entre les taux de rétinol sérique des mères et le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant (Greenberg *et al.* 1997). Cela a suscité des essais contrôlés de supplémentation en Tanzanie (Fawzi *et al.* 1998) et en Afrique du Sud (Coutsoudis *et al.* 1999). En Tanzanie, 728 femmes enceintes séropositives pour le VIH reçurent quotidiennement, soit un supplément en vitamine A (avec  $\beta$ -carotène), soit un placebo. Il n'y a pas eu de différence pour le risque d'infection VIH à 3 mois d'âge entre les deux groupes, pas plus qu'il n'y a eu de différence dans les taux de mortalité foetale.

Cependant, la vitamine A a semblé prévenir les accouchements prématurés et les bébés prématurés furent aussi moins à risque d'être contaminés par le VIH. En Afrique du Sud, 1075 femmes enceintes VIH furent réparties entre un groupe vitamine A, un groupe multivitamines, un groupe multivitamines avec de la vitamine A et un groupe placebo. On nota moins de décès foetaux dans le groupe multivitamines avec un risque relatif de décès foetaux de 0.61 (0.39-0.94). Dans le groupe multivitamines, le risque de petit poids à la naissance fût diminué de 44 %, les naissances prématurées sévères (< 34 semaines de grossesse) de 39 % et les petites tailles par rapport à l'âge gestationnel à la naissance de 43 %. La supplémentation en vitamine A isolée n'a pas eu d'effets significatifs sur ces variables. Les multivitamines mais sans vitamine A ont entraîné une augmentation significative des numérations des CD4, CD8 et CD3.

L'effet précis d'une carence en vitamine A sur la grossesse reste à ce jour indéfini. Bien qu'il existe des théories pour expliquer l'effet négatif d'une



carence, aucune des études menées n'a pu montrer de façon certaine qu'un programme de supplémentation a un effet bénéfique sur la mortalité maternelle, le poids à la naissance ou la prématurité. Chez les femmes à risque de pré-éclampsie, un complément en vitamine A a par contre un bénéfice. Dans les cas de femmes carencées, il est justifié de corriger la carence pour protéger le nouveau-né dans les premiers mois de sa vie.

### *Acide folique*

L'acide folique est extrêmement important pour le développement du fœtus. C'est un cofacteur essentiel dans la biosynthèse des nucléotides et dans la métabolisation de l'homocystéine en méthionine. La méthionine est utilisée dans la méthylation de l'ADN, des protéines et des lipides aboutissant à la production d'homocystéine.

L'interférence avec la synthèse de l'ADN conduit à des divisions cellulaires anormales. Les cellules qui se divisent rapidement, comme dans le système hématopoïétique, sont les plus vulnérables aux irrégularités de production d'ADN. Une des manifestations de la carence en acide folique est l'anémie macrocytaire (Scholl & Johnson 2000).

Il n'y a pas de doute que la carence en acide folique est directement liée à des anomalies du tube neural. Une revue récente a étudié 35 études publiées et a montré, en concordance avec les résultats de la revue Cochrane (Lumley *et al.* 2000), que le supplément en acide folique en période périconceptionnelle, réduit l'incidence d'anomalies du tube neural de l'ordre de 70% (RR 0,28 C.I. 0,15-0,53). La réduction est identique pour les anomalies aiguës ou récurrentes. La relation entre acide folique et avortement, accouchement prématuré et poids à la naissance n'est pas évidente. Beaucoup d'études descriptives étudiant le rôle de l'acide folique pendant la grossesse suggèrent le bénéfice potentiel d'un bon statut en acide folique avec une amélioration du poids à la naissance et de l'âge de gestation. Contrairement aux études descriptives, les études randomisées de supplémentation en acide folique ont montré moins de bénéfice (Scholl & Johnson 2000, Lumley *et al.* 2000).

La carence en acide folique augmente les concentrations en homocystéine. Les femmes avec des avortements à répétition ont une plus forte prévalence d'hyper homocystéinémie en comparaison avec les groupes contrôles (Wouters *et al.* 1993, Nelen *et al.* 1998), ce qui a été aussi confirmé par des études ultérieures (Scholl & Johnson 2000). Les suppléments en acide folique réduisent de façon significative les concentrations en homocystéine. Les

taux d'homocystéine sont aussi plus élevés chez les femmes qui ont donné naissance à des enfants avec une malformation du tube neural.

Bien que l'absorption alimentaire soit directement responsable des taux en acide folique, les interactions avec l'homocystéine sont aussi modulées par les prédispositions génétiques. On a identifié une réductase thermolabile qui réduit la métabolisation de l'acide folique et donc, la conversion de l'homocystéine en méthionine. La fréquence des homozygotes va de 1% chez les Noirs américains jusqu'à 20% ou plus chez les Italiens et les Hispano-Américains. La présence d'une déficience homozygote chez la mère est associée à un plus grand risque d'anomalie du tube neural. La fréquence des hétérozygotes va de 5 à plus de 40%. On estime qu'à la fois homozygotes et hétérozygotes ont un besoin accru en acide folique. Le besoin d'une supplémentation en acide folique est donc déterminé par la prévalence de cette disposition génétique dans la population. Nous ne savons pas quelle pourrait être la prévalence dans les pays en développement. L'acide folique doit aussi être donné pendant la période périconceptionnelle ce qui n'est pas un moment très vulnérable en termes opérationnels. L'amélioration de la qualité de l'alimentation et le recours à des produits enrichis semble être la seule stratégie efficace.

## Zinc

Des études sur des animaux de laboratoire et des être humains montrent qu'une carence sévère en zinc peut avoir des effets majeurs sur l'issue de la grossesse. La carence sévère en zinc engendre un travail prolongé, des cas de tératogénèse, et une mort embryologique ou fœtale. L'"acrodermite entéropathique" est une maladie génétique autosomique récessive du métabolisme du zinc et cause une diminution marquée de la résorption du zinc (Van Wouwe 1989). Les grossesses associées à l'"acrodermite entéropathique" finissaient par un avortement spontané, l'anencéphalie, le Dwarfisme achondroplasique et un petit poids à la naissance (Hambidge *et al.* 1975). Lorsque ces patientes recevaient des doses élevées de zinc per os pour maintenir la concentration plasmatique du zinc à un niveau normal durant la grossesse, l'issue de la grossesse était normale.

Plusieurs études ont documenté la relation entre le taux de zinc maternel et l'issue de la grossesse. Les résultats sont mitigés et plusieurs effets négatifs ont été associés à un taux faible en zinc. Ils comprennent les anomalies congénitales, un petit poids à la naissance par rapport à l'âge gestationnel et

les accouchements prématurés. Les complications maternelles incluent l'hypertension gestationnelle, la pré-éclampsie, les hémorragies obstétricales, les infections et le travail prolongé (King 2000). Une revue de la littérature (Tamura & Goldenberg 1996) a analysé 41 études, publiées entre 1977 et 1994, sur le taux de zinc maternel et le poids à la naissance. Dix-sept des 41 études notaient une relation significative entre le taux de zinc maternel et le poids à la naissance. A ce jour, il y a 12 essais randomisés contrôlés de supplémentation publiés (Jameson 1993, Hunt *et al.* 1984, Hunt *et al.* 1985, Mahomed *et al.* 1989, Cherry *et al.* 1989, Nielsen *et al.* 1992, Fawzi *et al.* 1997, Sautier 1991, Jonsson *et al.* 1996, Osendarp *et al.* 2000). De ces 12 essais, 6 ont trouvé que le zinc n'avait aucun effet sur l'issue de la grossesse. Dans beaucoup d'études documentant l'association entre le taux de zinc et la santé maternelle, très peu de facteurs confondants étaient pris en compte.

Globalement, les résultats disponibles indiquent que les femmes carencées en zinc pourraient avoir un risque plus élevé pour elles-mêmes et leurs enfants. Une preuve solide permettant de justifier un complément en zinc pendant la grossesse fait cependant toujours défaut.

### *Iode*

L'iode est un élément essentiel pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. Lorsque les besoins physiologiques en iode ne sont pas couverts dans une population donnée, il apparaît une série de dysfonctionnements et d'anomalies du développement et lorsque la carence en iode est sévère, on observe le goitre endémique, le crétinisme, le retard mental endémique, la diminution du taux de fertilité, l'augmentation des décès périnataux et de la mortalité infantile. Le crétinisme endémique est connu sous une forme neurologique et une forme myxoedémateuse, ainsi qu'une forme mixte. Dans les populations touchées, on trouve des cas de retard mental, surdi-mutité, diplegie spastique, strabisme, d'hypothyroïdie et du Dwarfisme (Delange 1994). Bien que le signe clinique le plus connu de la carence en iode soit le goitre, celui-ci n'est pas le problème de santé publique le plus important. La carence en iode au cours de la grossesse est responsable d'anomalies du développement du fœtus et de pathologies associées au goitre endémique. Les études sur la supplémentation en iode ont montré de manière certaine que la supplémentation en iode durant la grossesse pouvait éviter les anomalies décrites (Pharoah 1993). La santé maternelle ne semble pas directement affectée par la carence en iode. L'enrichissement du sel est maintenant largement prati-

qué à travers le monde avec une impressionnante diminution de la morbidité associée (Delange 1998).

### *Magnésium*

Le magnésium est un minéral essentiel dont les hommes ont besoin en quantité relativement importante. Dans plusieurs études rétrospectives, on a découvert que les taux de magnésium durant la grossesse étaient associés au risque de pré-éclampsie, de prématurité et de petit poids à la naissance (Ramakrisham *et al.* 1999; Makrides & Crowther 2000). Cette association prometteuse a déclenché un nombre d'études contrôlées de supplémentation qui ont récemment fait l'objet d'une revue (Makrides & Crowther 2000). Les auteurs de la revue de Cochrane ont conclu qu'il n'y a pas à l'heure actuelle, suffisamment de preuves pour démontrer qu'un régime supplémenté en magnésium au cours de la grossesse peut être bénéfique. Il n'existe pas d'études de supplémentation en magnésium dans les pays en développement, là où la carence pourrait être plus importante.

### *Calcium*

L'hypertension, associée ou non à la protéinurie, est une cause majeure de morbidité et mortalité périnatales et maternelles de part le monde. La prématurité souvent associée à l'hypertension est la cause principale de la mortalité néonatale précoce et de la mortalité infantile, particulièrement dans les pays pauvres. Quelques études descriptives ont conduit à l'hypothèse qu'une augmentation de la consommation de calcium durant la grossesse pourrait réduire l'incidence de l'hypertension et de la pré-éclampsie chez les femmes carencées en calcium (Atallah *et al.* 2000). A ce jour, 12 essais randomisés contrôlés avec placebo et supplémentation en calcium durant la grossesse ont été publiés (Belizan *et al.* 1991, Crowther *et al.* 1999, Herrera *et al.* 1998, Lopez-Jamarillo *et al.* 1989, Lopez-Jamarillo *et al.* 1990, Lopez-Jamarillo *et al.* 1997, Purwar *et al.* 1996, Sanchez-Ramos *et al.* 1994, Villar *et al.* 1987, Villar & Repke 1990). Dix d'entre elles ont été analysées dans la revue Cochrane (Atallah *et al.* 2000) et les deux plus récentes, dans un récent article de discussion (Villar & Belizan 2000). L'analyse de Cochrane montra une légère diminution de la tension artérielle associée à la supplémentation en calcium (RR 0.81 C.I. 0.74-0.89). Les effets étaient plus marqués chez les femmes à

risque d'hypertension et chez celles qui avaient au départ une faible apport de calcium dans leur alimentation avec respectivement, un RR de 0.35 (C.I. 0.21-0.57) et de 0.49 (C.I. 0.38-0.62). Le risque de pré-éclampsie diminuait également après une supplémentation en calcium (RR 0.70 C.I. 0.59-0.83). La diminution du risque fut ici aussi plus importante chez les femmes qui présentaient un risque de pré-éclampsie ou qui avaient une consommation en calcium inférieure à la norme avec, respectivement, un RR de 0.22 (C.I. 0.11-0.43) et de 0.32 (C.I. 0.21-0.49). Il n'a pas été démontré que la supplémentation en calcium diminue le risque d'accouchement prématuré, bien qu'une diminution de ce risque ait été observée chez les femmes à risque d'hypertension. La supplémentation en calcium n'eut aucun effet sur le nombre de morts-nés ni sur les décès avant la sortie de l'hôpital mais il y a eu moins d'enfants avec un petit poids à la naissance. La plupart de ces découvertes se sont répétées dans les deux études publiées plus récemment (Herrera *et al.* 1998; Crowther *et al.* 1999). Les résultats actuels soutiennent le principe qu'une supplémentation en calcium durant la grossesse peut réduire le nombre de cas de pré-éclampsie chez les femmes présentant une carence en calcium ou à risque de pré-éclampsie. Les effets attendus de la supplémentation pourraient toutefois être surestimés étant donné que le nombre total des participantes carencées en calcium dans les études analysées était relativement peu élevé. Il reste donc à réaliser des études à plus grande échelle parmi les populations carencées en calcium. Le supplément en calcium durant la grossesse semble cependant avoir aussi un effet plus manifeste au cours de la période néonatale et la petite enfance. Cinq cent quatre-vingt-onze enfants d'un âge moyen de 7 ans ont été suivis après que leurs mères furent réparties au hasard pendant leur grossesse, entre un groupe bénéficiant d'un complément de calcium et un groupe placebo. La tension systolique était plus basse chez les enfants du groupe avec calcium que chez les enfants du groupe placebo. Cet effet était plus marqué chez les enfants qui avaient un « body mass index » supérieur à la valeur médiane de la population (Belizan *et al.* 1997).

## Vitamine C

Quelques études ont montré que la carence en vitamine C joue un rôle dans certaines complications de la grossesse, telles que la rupture prématurée des membranes (RPM) et la pré-éclampsie (Casanueva *et al.* 1991). Deux études randomisées récentes, avec groupe témoin placebo en double aveugle, dé-

montrent de quelle manière la vitamine C (et autres antioxydants naturels) pourrait agir en diminuant le stress oxydant et ainsi améliorer le cours de la pré-éclampsie (Gülmezoglu *et al.* 1997). La proportion d'accouchements prématurés était plus élevée dans le groupe placebo (22/29) que dans le groupe antioxydant (14/27), conduisant à un risque relatif de 0.68 (0.45-1.04). De meilleurs résultats furent obtenus par Chappel et ses collaborateurs (Chappell *et al.* 1999). Dans la cohorte des cas suivis jusqu'à la fin de l'étude (81 dans le groupe placebo et 79 dans le groupe vitaminé), ils ont trouvé un odds ratio pour la pré-éclampsie de 0.24 (0.08-0.70).

Ces résultats soutiennent l'hypothèse qu'un stress oxydant est responsable du dysfonctionnement endothélial spécifique de la pré-éclampsie comme cela a été décrit par Roberts *et al.* (Roberts & Redman 1993, Roberts & Hubel 1999). Il est toutefois nécessaire de mener un essai multicentrique avec un grand nombre de patientes avant d'introduire l'acide ascorbique dans la prise en charge de routine de la pré-éclampsie ou de la rupture prématurée des membranes.

### *Vitamine B1 (Thiamine), B6 (Pyridoxine) et B12 (Cobalamine)*

Les concentrations plasmatiques des vitamines du groupe B ont été associées à différentes issues de la grossesse avec des résultats variables. La mise en évidence du rôle potentiel de l'homocystéine dans la pré-éclampsie a aussi contribué à orienter la recherche sur le rôle de la vitamine B12 pendant la grossesse. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'études contrôlées de supplémentation prouvant la nécessité d'un supplément pendant le grossesse, sauf dans les cas où il y a une évidence clinique d'une carence spécifique et où un traitement est nécessaire pour corriger le tableau clinique. Le tableau 1 passe en revue les résultats actuellement disponibles.

### *Discussion*

Comme on peut le voir dans le tableau 1, il existe un grand éventail de données qui soutiennent le concept que les carences en micronutriments affectent défavorablement la santé maternelle et l'issue de la grossesse. Il est important de souligner ici qu'aucun micronutriment n'est à lui seul responsable de ces résultats. Il est donc très improbable que la supplémentation ou

la correction isolée d'une carence entraîne des effets importants tant que les autres subsistent. Il n'existe pas recette miracle pour améliorer la santé maternelle et infantile avec un supplément nutritionnel isolé. A l'heure actuelle, il est impossible de dire quels seraient les effets d'une supplémentation multivitaminée et minérale qui couvrirait tous les besoins des femmes enceintes. Aucune étude de supplémentation avec groupe témoin n'a jusqu'à présent publié ses résultats et très peu sont en voie de le faire (Scholl & Reilly 2000). Deuxièmement, la plupart des effets et résultats d'une supplémentation mentionnés ici se rapportent à des sujets souffrant d'une carence évidente. Il est donc difficile d'extrapoler les effets d'une supplémentation sur la population générale ou de faire des généralisations pour toutes les populations. La plupart des études avec groupe témoin de supplémentation ont également été réalisées dans des populations de pays industrialisés où les carences sont moins fréquentes. Les effets observés pourraient donc être sous-estimés par rapport à ce qu'on pourrait attendre dans les pays en développement. Jusqu'à présent, très peu d'études sont disponibles concernant ces groupes de populations.

Pour certaines carences, l'effet maximum d'une correction se produit si elle est effectuée au début de la grossesse. Pour l'acide folique, le complément devrait idéalement être donné avant la conception et pour le fer, les meilleures réponses à une supplémentation sont attendues quand il est pris au premier trimestre de la grossesse. Cela a des conséquences importantes sur les stratégies opérationnelles. Dans les pays en développement, les femmes ne consultent pour une grossesse que durant la seconde moitié de celle-ci. C'est souvent trop tard pour corriger une carence et obtenir une amélioration considérable sur la santé de la mère et de l'enfant. Donner des suppléments implique aussi que le système de santé doit être capable de fournir ces suppléments de façon régulière et avec une certaine continuité. L'expérience de la supplémentation en fer a démontré que c'est habituellement à ce niveau que la stratégie est défailante. La disponibilité des médicaments est souvent aléatoire et les services de santé ne sont pas toujours accessibles tout au long de l'année.

Le coût d'une supplémentation n'est aussi pas négligeable et varie entre 1 et 8 US Dollars par femme enceinte pour les programmes de supplémentation en fer, en fonction des études et de la manière dont les coûts sont calculés.

Tableau 1. Les effets des micronutriments sur l'issue de la grossesse

| Micronutriments | Mortalité maternelle         | Poids à la naissance        | Accouchement prématuré      | Complications obstétricales               | Pré-éclampsie | Remarques   |
|-----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|---------------|---|
| Fer             | Possible                     | Oui, relation en forme de U | Oui, relation en forme de U | Probable                                  | Pas d'info    | Pas d'études contrôlées de supplémentation  |
| Vitamine A      | Une seule étude<br>Pas clair | Possible                    | Possible                    | Risque de transmission VIH diminué        | β-carotène    |   |
| Iode            | Non documenté                | Oui                         | Oui                         | Non documenté                             | Non documenté | Malformations congénitales importantes  |
| Zinc            | Non documenté                | Oui                         | Oui                         |   | Oui           | Effet évident chez les sujets carencés  |
| Folate          | Non documenté                | Non documenté               | Non documenté               | Avortements<br>Malformations congénitales | Non documenté | Nécessité d'un apport alimentaire minimal pour prévenir les malformations congénitales clairement établie |
| Magnésium       | Non documenté                | Possible                    | Possible                    | Diminution documentée                     | Pas clair     | Pas assez de preuves pour soutenir une supplémentation généralisée  |
| Calcium         | Non documenté                | Possible                    | Possible                    | Possible                                  | Oui           | Effets chez les groupes à risques ou avec régime faible en calcium  |
| Vitamine C      | Non documenté                | Non documenté               | Possible                    | Décollement du placenta ?                 | Possible      | Très peu d'études   |
| Thiamine B1     | Non documenté                | RCIU ?                      | Pas clair                   | Pas clair                                 | Pas clair     | Très peu d'études   |
| Pyridoxine B6   | Non documenté                | Possible                    | Possible                    | Scores d'Apgar meilleurs                  | Possible      | Très peu d'études   |
| Cobalamine B12  | Non documenté                | Non documenté               | Non documenté               | Non documenté                             | Possible      | Très peu d'études   |

Les effets d'une supplémentation en fer sont aussi mitigés par la confusion entre la carence en fer et l'anémie elle-même, pour laquelle la causalité est beaucoup plus large. Les causes sous-jacentes à l'anémie, autres que la carence en fer, sont souvent peu approfondies et beaucoup d'études suggèrent qu'un facteur confondant pourrait être plus important que la carence en fer. Les faibles concentrations en hémoglobine pendant la grossesse devraient d'abord être prises en charge par une stratégie globale de correction de



l'anémie, où la carence en fer est seulement un facteur possible parmi tous les autres. Il est très probable que les effets sur la santé de la mère seront plus importants que par un apport isolé en fer.

Il semble donc, hormis le programme d'enrichissement en iode, qu'il y ait peu de possibilités pour améliorer le statut en micronutriments des femmes enceintes avec seulement des programmes de supplémentation. L'espoir d'aboutir à une amélioration doit résider dans l'amélioration générale de l'état nutritionnel des femmes en âge de procréer et dans les conseils nutritionnels durant la grossesse. Une approche nutritionnelle devrait être intégrée dans les programmes de consultation prénatale. Le défi sera de trouver comment définir le rôle des services de santé aussi bien dans leurs actions spécifiques de la consultation prénatale que dans une approche plus orientée vers le développement. À en juger par les expériences passées, les résultats seront lents à venir et nécessiteront une approche intersectorielle étant donné le caractère multicausal du problème. Il serait bon de trouver une solution intermédiaire. Elle devra être trouvée dans la supplémentation de tous les micronutriments nécessaires pendant la grossesse. Les résultats de telles études n'étant pas disponibles, il y a un besoin urgent de mener à grande échelle, une étude expérimentale de supplémentation avec groupe témoin.

## Références

- Adair LS & Pollit E (1985). Outcome of maternal nutritional supplementation: a comprehensive review of the Bacon-Chow study. *American Journal of Clinical Nutrition* **41**, 948-978.
- Allen LH (2000b). Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition* **71(suppl)**, 1280S-1284S.
- Allen LH (2000a). Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutrition Reviews* **55**, 91-101.
- Antonov AN (1947). Children born during the siege of Leningrad in 1942. *Journal of Pediatrics* **30**, 250-259.
- Atallah AN, Hofmeyr GJ & Duley L (2000). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Systematic Review* pp. CD001059.
- Azaïs-Braesco V & Pascal G (2000). Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *American Journal of Clinical Nutrition* **71(suppl)**, 1325S-1333S.
- Barrett JFR, Whittaker PG, Williams JG & Lind T (1994). Iron absorption during normal pregnancy: a study using isotopes. *British Medical Journal* **309**, 79-82.
- Beard JL (2000). Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* **71(suppl)**, 1288S-1294S.
- Beaton GH, Martorell R, Aronson KJ, Edmonston B, McCabe GP, Ross AC & Harvey B (1993). *Effectiveness of Vitamin A Supplementation in the Control of Young Child Morbidity and Mortality in Developing Countries*. CIDA, Toronto.
- Belizan JM, Villar J, Bergel E, del Pino A, Di Fulvio S, Galliano SV & Kattan C (1997). Long-term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *British Medical Journal* **315**, 281-285.
- Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L & Bergel E (1991). Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy [see comments]. *New England Journal of Medicine* **325**, 1399-1405.
- Botto LD & Yang Q (2000). 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGe review. *American Journal of Epidemiology* **151**, 862-877.

Casanueva E, Magana L, Pfeffer F & Baez A (1991). Incidence of premature rupture of membranes in pregnant women with low leukocyte levels of vitamin C. *European Journal of Clinical Nutrition* **45**, 401-405.

Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer PJ & Poston L (1999). Effects of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *The Lancet* **354**, 810-816.

Cherry FF, Sandstead HH, Rojas P, Johnson LK, Batson HK & Wang XB (1989). Adolescent pregnancy: associations among body weight, zinc nutriture, and pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition* **50**, 945-954.

Chi I, Agoestina T & Harbin J (1981). Maternal mortality at twelve teaching hospitals in Indonesia - an epidemiological analysis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **19**, 259-266.

Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L & Coovadia HM (1999). Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *Aids* **13**, 1517-1524.

Crowther CA, Hiller JE, Pridmore B, Bryce R, Duggan P, Hague WM & Robinson JS (1999). Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth: an Australian randomized trial. FRACOG and the ACT Study Group. *Australian New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* **39**, 12-18.

Delange F (1994). The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* **4**, 107-128.

Delange F (1998).. Risks and benefits of iodine supplementation. *The Lancet* **351**, 923-924.

Dreyfuss M (1998). *Anemia and iron deficiency during pregnancy: etiologies and effects on birth outcomes in Nepal. PhD dissertation.* Johns Hopkins University, Baltimore.

Fawzi WW, Herrera MG, Willett WC, Nestel P, El Amin A & Mohamed KA (1997). Dietary vitamin A intake in relation to child growth. *Epidemiology* **8**, 402-407.

Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa E, McGrath N, Mwakagile D, Antelman G, Mbise R, Herrera G, Kapiga S, Willet W & Hunter D (1998). Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *The Lancet* **351**, 1477-1482.

Godfrey KM & Barker DJP (2000). Fetal nutrition and adult disease. *American Journal of Clinical Nutrition* **71(suppl)**, 1344S-1352S.

Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, Sivapalasingam M, Steketee RW, Thea DM & Schoenbaum EE (1997). Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *Aids* **11**, 325-332.

Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ & Oosthuisen MM (1997). Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* **104**, 689-696.

Hallberg L (1988). Iron balance in pregnancy. *Vitamins and minerals in pregnancy and lactation* (ed Berger, H.), pp. 115-127. Nestec Ltd., Vevey/Raven Press Ltd., New York.

Halliwell B (1994). Free radicals, antioxidants, and human diseases: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet* **344**, 721-724.

Hambidge KM, Nelder KH & Walravens PA (1975). Zinc, and congenital malformations. *The Lancet* **1(7906)**, 577-578.

Herrera JA, Arevalo-Herrera M & Herrera S (1998). Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology* **91**, 585-590.

Hunt IF, Murphy NJ, Cleaver AE, Faraji B, Swendseid ME, Browdy BL, Coulson A H, Clark VA, Settlege RH & Smith JC Jr. (1985). Zinc supplementation during pregnancy in low-income teenagers of Mexican descent: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* **42**, 815-828.

Hunt IF, Murphy NJ, Cleaver AE, Faraji B, Swendseid ME, Coulson AH, Clark VA, Browdy BL, Cabalum T & Smith JC Jr. (1984). Zinc supplementation during pregnancy: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy in low-income women of Mexican descent. *American Journal of Clinical Nutrition* **40**, 508-521.

Jameson S (1993). Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **678**, 178-192.

Jonsson B, Hauge B, Larsen MF & Hald F (1996). Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* **75**, 725-729.

King JC (2000). Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* **71**, 1334S-1343S.

Kynast G & Saling E (1986). Effect of oral zinc application during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* **21**, 117-123.

- Lechtig A, Delgado H, Yarbrough C, Habicht JP, Martorell R & Klein RE (1975b). A simple assessment of risk of low birth weight to select women for nutritional intervention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **125**, 25-34.
- Lechtig A, Habicht JP, Delgado H, Klein RE, Yarbrough C & Martorell R (1975a). Effect of food supplementation on birth weight. *Pediatrics* **56**, 508-520.
- Llewellyn-Jones D (1965). Sever anaemia in pregnancy (as seen in Kuala-Lumpur, Malaysia). *Australian New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* **5**, 191-197.
- Lopez-Jaramillo P, Delgado F, Jacome P, Teran E, Ruano C & Rivera J (1997). Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstetrics & Gynecology* **90**, 162-167.
- Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Felix C & Lopez A (1990). Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension [letter] [see comments]. *The Lancet* **335**, 293.
- Lopez-Jaramillo P, Narvaez M, Weigel RM & Yopez R (1989). Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* **96**, 648-655.
- Lumey LH (1988). *Obstetric performance of women after in utero exposure to the Dutch famine (1944-1945)*. Colombia University.
- Lumey LH (1992). Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Paediatr Perinat Epidemiol* **6**, 240-253.
- Lumley J, Watson M & Bower C (2000). Periconceptual supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane review). *The Cochrane Library Update Software*, Oxford.
- Mahomed K (2000). Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 2 Update Software*, Oxford.
- Mahomed K, James DK, Golding J & McCabe R (1989). Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *British Medical Journal* **299**, 826-830.
- Makrides M & Crowther CA (2000). Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review* pp. CD000937.
- Mardones-Santander F, Rosso P, Stekel A, Ahumada EL, laguno S, Pizarro F, Salinas J, Vial I & Walter T (1988). Effect of a milk-based food supplement on maternal nutritional status and fetal growth in underweight Chilean women. *American Journal of Clinical Nutrition* **47**, 413-419.

McDonald EC, Pollit E, Mueller WH, Hsueh AM & Sherwin R (1981). The Bacon-Chow study:maternal nutritional supplementation and birth weight of offspring. *American Journal of Clinical Nutrition* **34**, 2133-2133.

Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfield D, Palan PR, Basu J & Romney SL (1994). Pre-eclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol and beta-carotene in women with pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **171**, 150-157.

Mora JO, de Paredes P, Wagner M, de Navarro L, Suescun J, Christiansen N & Herrera MG (1979). Nutritional supplementation and outcome of pregnancy. I. Birth weight. *American Journal of Clinical Nutrition* **32**, 455-462.

Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, & Pearson JF (1986). Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *The Lancet* **1**, 992-995.

Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ & Eskens KAB (1998). Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *Journal of Nutrition* **128**, 1336-1341.

Nielsen CC, Islam MA, Thilsted SH & Ishrat F (1992). Why do some families become defaulters in a hospital based nutrition rehabilitation follow-up programme? *Tropical and Geographic Medicine* **44**, 346-351.

Osendarp SJM, Baqui AH, Wahed MA, Arifeen SE, van Raaij JMA & Fuchs GJ (2000). A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *American Journal of Clinical Nutrition* **71**, 114-119.

Pharoah POD (1993). Iodine-supplementation trials. *American Journal of Clinical Nutrition* **57(suppl)**, 276S-279S.

Prentice AM, Whitehead RG, Watkinson M, Lamb WH & Cole TJ (1983). Prenatal dietary supplementation of African women and birthweight. *The Lancet* **i**, 489-492.

Purwar M, Kulkarni H, Motghare V & Dhole S(1996). Calcium supplementation and prevention of pregnancy induced hypertension. *J Obstet Gynaecol Res* **22**, 425-430.

RamakrishnamU, Manjrekar R, Rivera J, Gonzales-Cosio T & Martorell R (1999). Micronutrients and pregnancy outcome: A review of the literature. *Nutrition Research* **19**, 103-159.

Roberts JM & Hubel CA (1999). Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? [comment]. *The Lancet* **354**, 788-789.

- Roberts JM & Redman CW (1993). Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension [published erratum appears in *Lancet* 1993 Aug 21;342(8869):504] [see comments]. *The Lancet* **341**, 1447-1454.
- Ronsmans C, Campbell O & Collumbien M (1999). slight modifications in definitions could alter interpretation of results. *British Medical Journal* **319**, 1201.
- Ross SM, Nel E & Naeye RL (1985). Differing effects of low and high bulk maternal dietary supplements during pregnancy. *Early Hum Dev* **10**, 295-302.
- Sachdev HPS (1999). No magic pills exist for educing mortality related to pregnancy. *British Medical Journal* **319**, 1201.
- Sanchez-Ramos L, Briones DK, Kaunitz AM, Delvalle GO, Gaudier FL & Walker CD (1994). Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients. *Obstetrics & Gynecology* **84**, 349-353.
- Sautier D (1991). Facteurs associés au retard de taille d'enfants de 0 à 5 ans dans une vallée andine. *Cahiers Santé* **1**, pp. 388-396.
- Scholl TO & Hediger ML (1994). Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *American Journal of Clinical Nutrition* **59(suppl)**, 492S-501S.
- Scholl TO & Johnson WG (2000). Folic acid: influence on outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* **71(suppl)**, 1295S-1303S.
- Scholl TO & Reilly T (2000). Anemia, iron and pregnancy outcome. *Journal of Nutrition* **130**, 443S-447S.
- Shaarawy M, Aref A, Emad Salem M & Sheiba M (1998). Radical scavenging antioxidants in pre-eclampsia and eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **60**, 123-128.
- Steer PJ (2000). Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *American Journal of Clinical Nutrition* **71(suppl)**, 1285S-1287S.
- Svanberg B, Arvidson B & Norby A (1976). Absorption of supplemental iron during pregnancy - a longitudinal study with repeated bone-marrow studies and absorption measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand* **48(suppl)**, 87-108.
- Tamura T & Goldenberg RL (1996). Zinc nutriture and pregnancy outcome. *Nutrition Research* **16**, 139-181.
- Van Wouwe JP (1989). Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *European Journal of Pediatrics* **149**, 2-8.