

**Titre:** Two randomized trials of low-dose calcium supplementation in pregnancy

**Auteurs:** Dwarkanath P et coll

**Source:** NEJM 2024;390 :143-53

**Type d'étude :** 2 ERC de non-infériorité réalisées en parallèle, multicentriques

**Pays:** Inde (Bangalore) de 11/2018 à 2/2022 et Tanzanie (Dar es Salaam) de 3/2019 à 3/2022

**Buts :** Déterminer si 500mg de calcium élémentaire est non inférieur à 1500mg de calcium élémentaire (500x3) sur l'incidence de prééclampsie et de prématurité.

**Méthodologie:** Même prise en charge ds les 2 études; Randomisation électronique dans chaque pays 1/1 et stratifiée selon la clinique; En Inde, prise de vitamine D 250 UI die. Prise d'acide folique et 60mg de fer élémentaire ds les 2 pays. Observance par décompte des pilules. Visite mensuelle, à l'accouchement et 6 sem PP. Apports diététiques établis par un journal alimentaire de 24h.

**Issues primaires :** Prééclampsie et prématurité. Issues secondaires : HTAg, prééclampsie sévère, perte fœtale et néonatale, petit poids, RCIU (selon normes locales). Nécessité d'hospitalisation et anémie utilisées comme des issues de sécurité.

**Inclusions :** nulliparité, âge  $\geq 18$  ans, grossesse  $< 20$ sem, prévoir rester ds la région

**Exclusions :** AP ou symptômes de néphrolithiase, thyroïdectomie, problème de parathyroïde, prise de digoxine, phénytoïne ou tétracycline.

**Statistiques :** Pas de fusion des résultats et des analyses. Intention de traiter et per-protocole (observance  $>75\%$  et accouchement  $\geq 20$  sem). Borne de non-infériorité fixée à 1,54 de RR pour la prééclampsie et 1,16 pour la prématurité. Taille d'échantillon calculée avec alpha 0,05, pertes au suivi de 10%, incidence de prééclampsie de 1,5% et de prématurité de 10%. Ajustement pour comparaisons multiples pour les issues primaires ( $p < 0,025$ ). Analyses post-hoc pour prééclampsie  $< 34$ sem,  $< 37$ sem, prématurité spontanée.

**Résultats:** Inde : 33 449 dépistées et 11 000 incluses. En Tanzanie : 45 186 dépistées et 11 000 incluses. Dans les 2 pays, la majorité des femmes ont  $< 24$  ans, sont randomisée avant 16,6sem, non obèses et normotendues. La médiane de calcium consommé est de 400mg/j. Le % de femmes consommant  $< 800$ mg de calcium/j est de 87% en Inde et 67% en Tanzanie. Les Indoues consomment moins de calories que les Tanzaniennes.

**IP-Prééclampsie :** dose de 500mg non-inférieure à celle de 1500mg en Inde (3 vs 3,6%) et Tanzanie (3 vs 2,7%)  
**IP-Prématurité :** dose de 500mg non-inférieure en Inde (11,4% vs 12,8%) mais inférieure en Tanzanie (10,4% vs 9,7%; RR 1,07, IC 95% 0,95 à 1,21). (Idem en per-protocole)

Pas de différence au niveau des issues secondaires et des analyses pos-hoc.

**Discussion des auteurs :** *Forces* : aucune de clairement mentionnée

*Limitations* : possibilité d'erreur d'âge gestationnel à l'accouchement; enquête diététique limitée à 24h; généralisation limitée à des populations jeunes avec peu d'hypertension chronique; pas de groupe sans supplément (car non éthique dans ces régions)

**Conclusion des auteurs :** L'utilisation de 500mg/j permet de réduire les couts des médicaments.

**Discussion du groupe :** *Forces* : nombre de femmes, réussite malgré la COVID. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi ils ont observés plus de prééclampsies que prévu et la différence entre les pays concernant la prématurité. Nous aurions aimé voir un groupe sans calcium (mais non éthique selon les auteurs) et des données sur les effets secondaires digestifs (peut-être moindre dans ces pays en raison de l'alimentation). Durée de l'enquête nutritionnelle courte. Validité interne excellente mais externe faible (peu applicable à notre population).

**Conclusions :** Chez les femmes dont les caractéristiques ressemblent à celles de l'étude, 500mg de calcium élémentaire serait suffisant pour la prévention de la prééclampsie.