

Introduction

Le choléra chez les femmes enceintes a été associé à des taux plus élevés de fausses couches et de mortinaissances. Lorsqu'ils sont utilisés efficacement, les vaccins anticholériques oraux (VCO) peuvent permettre de prévenir ou de contrôler les épidémies de choléra et de réduire le risque de choléra endémique. C'est pourquoi l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a inscrit les femmes enceintes dans sa note d'information de 2010 sur les vaccins anticholériques comme un groupe « particulièrement vulnérable aux maladies graves et pour lequel les vaccins ne sont pas contre-indiqués » et qui peut donc également être ciblé pour la vaccination contre le choléra.¹ L'OMS a réexaminé cette question en 2017 lorsqu'elle a reçu des données supplémentaires sur l'innocuité provenant du Malawi et du Bangladesh et a conclu que le VCO est sans danger pour les femmes enceintes et allaitantes.² Voici la déclaration de la note d'information de l'OMS de 2017.

Femmes enceintes et allaitantes et personnes infectées par le VIH. « Ces groupes devraient être inclus dans les campagnes de VCO. Les données probantes indiquent un bénéfice potentiel élevé et un risque minimal. »

Par le passé, certains pays ont tenté d'exclure les femmes enceintes, mais aujourd'hui, la plupart des pays ont décidé de suivre les conseils de l'OMS et d'inclure toutes les personnes âgées de plus d'un an, sans plus tenir compte du fait qu'une femme est enceinte ou pas.

Considérations relatives à l'utilisation du VCO chez les femmes enceintes

Ce mémoire aide les gestionnaires de programmes de vaccination à comprendre pourquoi il est sage d'inclure les femmes enceintes dans les campagnes de vaccination, et non de les exclure. Il répond à plusieurs questions qu'ils peuvent se poser au sujet de la vaccination des femmes enceintes.

Le choléra chez les femmes enceintes augmente-t-il le risque de décès maternel ou fœtal ou d'autres complications ?

Les résultats de plusieurs études montrent qu'il existe un risque élevé qu'une femme enceinte fasse une fausse couche ou accouche prématurément si elle développe le choléra. Dans une étude menée dans les années 1960 au Bangladesh, la moitié des patientes atteintes du choléra au troisième trimestre de leur grossesse ont accouché prématurément.³ Des études ultérieures menées au Sénégal et au Nigeria ont également révélé des taux plus élevés de pertes fœtales chez les femmes atteintes du choléra au cours du deuxième ou du troisième trimestre de leur grossesse.^{4,5} Plus récemment, les taux de perte fœtale étaient plus faibles en Haïti lorsque les femmes étaient traitées dans un hôpital spécialisé, mais ceux-ci restaient encore élevés. L'étude menée en Haïti a clairement montré que la déshydratation sévère due au choléra est un facteur de risque majeur de fausses couches et de mortinaissances (tableau 1). Les femmes enceintes qui étaient gravement déshydratées à leur arrivée à l'hôpital étaient neuf fois plus susceptibles de perdre leur bébé que les femmes qui étaient légèrement déshydratées.

Tableau 1. Taux de pertes fœtales (fausses couches et mortinaissances) par niveau de déshydratation chez les femmes d'Haïti prises en charge dans une unité spécialisée dans le traitement du choléra chez femmes enceintes, 2010-2016

Niveau de déshydratation	N ° de femmes enceintes	Pertes fœtales		Risque relatif corrigé
		N °	%	
Aucune	136	4	2.9	9,4 (déshydratation grave c. légère) (p=0,005)
Modérée	110	11	10.0	
Sévère	16	6	37.5	

La fausse couche ou l'accouchement prématuré n'est pas dû(e) à une infection réelle du fœtus par le choléra, mais plutôt à une réduction rapide et brusque du volume sanguin (hypovolémie) chez la femme du fait de la déshydratation. Ceci empêche la circulation du sang jusqu'au placenta qui, à son tour, entraîne une hypovolémie et l'asphyxie fœtale. Ces changements sont aggravés par l'acidose maternelle (acidité accrue dans le sang et le liquide amniotique), résultant d'une perte de bicarbonate dans les selles pendant le choléra. Théoriquement, si un traitement d'hydratation approprié était administré à la femme enceinte, cette complication ne se produirait pas, mais les femmes arrivent souvent tardivement à l'hôpital. Dans les études menées en Haïti et au Bangladesh, près de la moitié des pertes fœtales sont survenues avant que les femmes enceintes n'arrivent à l'hôpital, et celles-ci étaient gravement déshydratées ou en état de choc à leur arrivée. Dans certains milieux, des facteurs sociaux semblent retarder la décision de rechercher des soins à l'hôpital. Par exemple, au Sénégal, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'arrivée dans une structure sanitaire était presque quatre fois plus long (43 heures contre 11 heures) chez les femmes enceintes que dans la population générale et variait entre 1 et 8 jours.⁶

De plus, le traitement des femmes enceintes atteintes de choléra peut s'avérer particulièrement difficile – en particulier lorsqu'il faut estimer les niveaux de déshydratation vers la fin de la grossesse, étant donné que le volume plasmatique est élevé pendant une grossesse normale. Par conséquent, les cliniciens peuvent sous-estimer le degré de déshydratation chez ces femmes. Les femmes enceintes atteintes de choléra ont donc besoin d'un remplacement plus précoce, plus rapide et plus intensif des fluides, ainsi que d'une surveillance étroite du processus de réhydratation.

De plus, le traitement des femmes enceintes atteintes de choléra peut s'avérer particulièrement difficile – en particulier lorsqu'il faut estimer les niveaux de déshydratation vers la fin de la grossesse, étant donné que le volume plasmatique est élevé pendant une grossesse normale. Par conséquent, les cliniciens peuvent sous-estimer le degré de déshydratation chez ces femmes. Les femmes enceintes atteintes de choléra ont donc besoin d'un remplacement plus précoce, plus rapide et plus intensif des fluides, ainsi que d'une surveillance étroite du processus de réhydratation.

Ces facteurs soulignent la nécessité de prévenir le choléra chez les femmes enceintes, notamment en les ciblant spécifiquement pour la vaccination contre le choléra chaque fois qu'un vaccin anticholérique est administré à la communauté.

Quelles sont les preuves de l'innocuité des VCO inactivés pendant la grossesse et des vaccins inactivés en général ?

Quatre études ont porté sur l'innocuité de l'utilisation du VCO pendant la grossesse. Il s'agit notamment d'études menées à Zanzibar, en Guinée et au Bangladesh, au cours desquelles des femmes qui étaient enceintes pendant

les campagnes ont été vaccinées.^{7,8,9} Il était prévu que ces campagnes excluent les femmes enceintes, mais certaines femmes ont reçu le vaccin pendant leur grossesse parce qu'elles ignoraient qu'elles étaient enceintes à ce moment-là. Les issues de ces grossesses étaient semblables à celles d'autres grossesses pour lesquelles les mères n'avaient pas reçu de vaccin ; il n'y a pas eu d'augmentation significative des taux de fausses couches ou d'autres complications de grossesse. Dans le cadre d'une campagne menée au Malawi, les agents de vaccination ont administré le vaccin à toutes les personnes âgées de plus d'un an, sans tenir compte des cas de grossesse, conformément aux recommandations de l'OMS.¹⁰ Peu de temps après la vaccination, le statut de grossesse des femmes a été déterminé, et celles qui étaient enceintes ont été suivies jusqu'après l'accouchement. Les issues de leur grossesse ont été comparées à celles des grossesses d'un district voisin où le vaccin n'avait pas été administré. Comme pour les études rétrospectives des autres pays, il n'y avait pas de différence.

En plus de ces études observationnelles minutieuses, la surveillance post-commercialisation avec Dukoral, un autre vaccin anticholérique inactivé, n'a révélé aucun problème d'innocuité lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

De plus, il ne faut pas oublier qu'il n'y a aucune raison scientifique de croire que les VCO actuels (Shanchol et Dukoral) ne sont pas sécuritaires chez les femmes enceintes. Les vaccins sont composés de bactéries mortes, semblables à celles qui pénètrent dans notre système digestif chaque fois que nous mangeons des aliments cuits – ces bactéries ne sont pas capables de se reproduire. Les vaccins agissent également dans la muqueuse gastro-intestinale et ne pénètrent pas dans le système de circulation sanguin de la mère ou du fœtus. Ces facteurs font qu'il est hautement improbable que les vaccins anticholériques oraux puissent nuire au fœtus. Les VCO ne déclenchent pas de réactions systémiques telles que la fièvre, qui ont été associées à des fausses couches en début de grossesse. En outre, il n'existe aucune preuve que les vaccins inactivés en général nuisent aux fœtus. En fait, deux de ces vaccins – l'anatoxine tétanique et les vaccins antigrippaux inactivés – sont maintenant recommandés par l'OMS spécifiquement pour les femmes enceintes.

La vaccination des femmes enceintes ou des nouvelles mamans contre le choléra offre-t-elle une protection supplémentaire à leur fœtus ou à leur nourrisson ?

Des études indiquent que les mères sont d'importants vecteurs du choléra au sein de leur famille, en particulier parce qu'elles assument le rôle de préparatrices d'aliments.¹¹ Il n'est donc pas surprenant qu'une étude cas-témoin menée dans le cadre d'un essai clinique sur les VCO au Bangladesh ait révélé que la vaccination des femmes était associée à une réduction de 47 % du choléra grave chez leurs enfants non vaccinés.¹² Le faible taux chez ces enfants est dû au fait que les mères vaccinées ne transmettent pas la maladie aussi facilement.

Les avantages de la vaccination des femmes enceintes ou allaitantes contre le choléra l'emportent-ils sur les risques potentiels liés à la vaccination ?

Voici un résumé des données probantes sur les risques et les avantages de la vaccination contre le choléra chez les femmes enceintes qui utilisent des vaccins anticholériques oraux à base de cellules entières inactivés :

Tableau 2. Les risques et les avantages de la vaccination contre le choléra chez les femmes enceintes

Risques :	Avantages :
<ul style="list-style-type: none">• Il n'y a pas eu d'essais contrôlés par placebo de ces vaccins qui incluaient des femmes enceintes. Toutefois, les données disponibles provenant d'enquêtes rétrospectives sur les femmes ayant reçu le VCO pendant la grossesse n'indiquent pas d'augmentation significative des issues maternelles ou de grossesse indésirables chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes enceintes non vaccinées.• Les données de surveillance post-commercialisation des fabricants n'ont trouvé aucune preuve d'effets indésirables élevés chez les femmes enceintes.• Jusqu'à présent, rien ne prouve que les vaccins inactivés en général sont nocifs pour les femmes enceintes, leurs fœtus ou les nouveau-nés. En fait, deux vaccins inactivés – l'anatoxine grippale et l'anatoxine tétanique – sont spécifiquement recommandés pour toutes les femmes enceintes par l'OMS et les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) des États-Unis. Les CDC recommandent également la vaccination acellulaire contre la coqueluche pendant la grossesse. Le fait que le VCO soit administré par voie orale devrait le rendre encore plus sûr que les vaccins injectables à virus tués.	<ul style="list-style-type: none">• Le vaccin peut protéger contre le choléra qui cause une déshydratation sévère. Si le choléra survient, le taux de perte fœtale est élevé.• Des études montrent que les femmes enceintes atteintes de choléra tardent souvent à rechercher des soins de santé ; par conséquent, il est encore plus important, pour empêcher les complications, de prévenir le choléra dans ce groupe qui ne reçoit peut-être pas le traitement à temps.• En plus de la réduction potentielle des pertes fœtales par la prévention du choléra pendant la grossesse, la vaccination des femmes avant, pendant ou juste après la grossesse peut réduire le risque que la mère transmette l'infection à ses enfants.

Conclusions

- Le choléra présente un risque important pour la mère et l'enfant à naître.
- Rien ne prouve que le vaccin présente un risque pour la mère ou l'enfant à naître.

Recommandations

- Les femmes enceintes devraient recevoir le VCO au moment de la distribution du vaccin dans leur communauté. En fait, les femmes enceintes devraient être encouragées à se faire vacciner.
- Les femmes enceintes ne devraient pas être exclues lors de l'administration du VCO.
- Il n'est pas nécessaire de procéder au dépistage de l'état de grossesse chez les personnes qui reçoivent le vaccin.
- Les femmes en général devraient être ciblées par les campagnes de vaccination pour les protéger et protéger leur famille et leurs futurs enfants.

- Les journalistes devraient plaider pour les femmes enceintes et les nourrissons afin qu'ils soient protégés contre l'infection par le choléra grâce à des campagnes de vaccination appropriées qui couvrent adéquatement la population dans le besoin.

¹ Organisation mondiale de la Santé. Vaccins anticholériques : note d'information de l'OMS – Recommandations. *Vaccine* 2010; 28(30):4687-8.

² Organisation mondiale de la Santé. Vaccins anticholériques : note d'information de l'OMS - Août 2017. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2017; 92(34):477-98.

³ Hirschhorn N, Chowdhury AKMA, Lindenbaum. *Lancet* 1969/June 21; 1(7608):1230-32.

⁴ Ayangade O. The significance of cholera outbreak in the prognosis of pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1981; 19(5):403-7.

⁵ Ciglonecki I, Bichet M, Tena J, Mondesir E, Bastard M, Tran NT, et al. Cholera in pregnancy: outcomes from a specialized cholera treatment unit for pregnant women in Leogane, Haiti. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013/August; 7(8):e2368.

⁶ Diop SA, Manga NM, Dia NM, Gaye S, Ndour CT, Seydi M, et al. [Choléra et grossesse : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs]. *Médecine et maladies infectieuses* 2007; 37(12):816-20.

- ⁷ Hashim R, Khatib AM, Enwere G, Park JK, Reyburn R, Ali M, et al. Safety of the Recombinant Cholera Toxin B Subunit, Killed Whole-Cell (rBS-WC) Oral Cholera Vaccine in Pregnancy. *PLoS neglected tropical diseases* 2012; 6(7):e1743.
- ⁸ Grout L, Martinez-Pino I, Ciglenecki I, Keita S, Diallo AA, Traore B, et al. Pregnancy Outcomes after a Mass Vaccination Campaign with an Oral Cholera Vaccine in Guinea: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2015; 9(12):e0004274.
- ⁹ Khan AI, Ali M, Chowdhury F, Saha A, Khan IA, Khan A, et al. Safety of the oral cholera vaccine in pregnancy: Retrospective findings from a subgroup following mass vaccination campaign in Dhaka, Bangladesh. *Vaccine* 2017; 35(11):1538-43.
- ¹⁰ Ali M, Nelson A, Luquero FJ, Azman AS, Debes AK, M'Bang'ombe M M, et al. Safety of a killed oral cholera vaccine (Shanchol) in pregnant women in Malawi: an observational cohort study. *Lancet Infectious Disease* 2017; 17(5):538-544.
- ¹¹ Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Khan MR, Chakraborty J, Chowdhury S, et al. Breast feeding and the risk of severe cholera in rural Bangladeshi children. *American Journal of Epidemiology* 1990; 131(3):400-11.
- ¹² Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Khan MR, Chakraborty J, Chowdhury S, et al. Breast feeding and the risk of severe cholera in rural Bangladeshi children. *American Journal of Epidemiology* 1990; 131(3):400-11.