



HAL
open science

Vaccination contre la varicelle, grossesse et allaitement : un état des lieux

Catherine Vauzelle, Elisabeth Elefant, Bénédicte Coulm, Mathilde Latour,
Delphine Beghin, Benoît Marin

► **To cite this version:**

Catherine Vauzelle, Elisabeth Elefant, Bénédicte Coulm, Mathilde Latour, Delphine Beghin, et al..
Vaccination contre la varicelle, grossesse et allaitement : un état des lieux. *Gynécologie Obstétrique
Fertilité & Sénologie*, 2024, 52 (6), pp.432-435. 10.1016/j.gofs.2024.01.012 . hal-04663499

HAL Id: hal-04663499

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04663499v1>

Submitted on 28 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

TITRE

Vaccination contre la varicelle, grossesse et allaitement : un état des lieux

Titre court : vaccination varicelle : grossesse et allaitement

AUTEURS

Catherine Vauzelle ¹
Elisabeth Elefant ¹
Bénédicte Coulm ²
Mathilde Latour ¹
Delphine Beghin ¹
Benoît Marin ²

AFFILIATIONS

1. AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Département de Santé Publique, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), F75012, Paris, France

2. Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Trousseau, Département de Santé Publique, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), F75012, Paris, France.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

MOTS CLEFS

Vaccin varicelle, grossesse, allaitement

KEYWORDS

Varicella vaccine, pregnancy, breastfeeding

Résumé

Le vaccin contre la varicelle est recommandé chez les femmes sans antécédent de varicelle ayant un projet de grossesse ainsi que dans les suites d'une grossesse, en prévention de la survenue de cette maladie et de ses complications sévères, notamment une embryopathie, lorsqu'elle survient en cours de grossesse (syndrome de varicelle congénitale). Ce vaccin vivant atténué ne doit pas être administré pendant la grossesse, ni dans le mois la précédant. Néanmoins lorsque ceci se produit par inadvertance, les données recueillies sur les issues de grossesses exposées, bien que peu nombreuses chez des femmes séronégatives lors de la vaccination, permettent à ce jour de rassurer les patientes, aucun syndrome de varicelle congénitale n'ayant été rapporté à ce jour après une vaccination fortuite en début de grossesse. En revanche, il est envisageable de vacciner une femme qui allaite lorsqu'il existe un bénéfice à court ou moyen terme (contage varicelle, projet de grossesse...).

Abstract

The varicella vaccine is recommended for women with no history of varicella who are planning to become pregnant, as well as for post-pregnancy women, to prevent the occurrence of this illness and its severe complications, especially an embryopathy, when it occurs in a pregnant woman (congenital varicella syndrome). This live attenuated vaccine should not be administered during pregnancy, nor in the month preceding it. However, when this occurs inadvertently, the data collected on the outcomes of exposed pregnancies, although few in women seronegative at the time of vaccination, allow to reassure the patients to date, as no congenital varicella syndrome has been reported to date following accidental vaccination in early pregnancy. On the other hand, during breastfeeding, a woman may be vaccinated if there is an expected short- or medium-term benefit (varicella exposure, planned pregnancy ...).

Introduction

La varicelle est une maladie infantile éruptive fréquente et très contagieuse due au virus varicelle-zona (VZV), qui appartient à la famille des Herpèsvirus. Bien que l'infection soit généralement bénigne chez l'enfant en bonne santé, elle peut entraîner des complications graves, notamment chez les sujets immunodéprimés, mais aussi chez la femme enceinte et le nouveau-né.

En cours de grossesse, lorsque l'infection survient avant 20 semaines d'aménorrhée (SA), la varicelle peut être la cause d'une embryopathie (syndrome de varicelle congénitale - SVC), cela dans environ 2% des cas. Lorsqu'elle a lieu au-delà de 20 SA un zona peut apparaître chez le nourrisson avant l'âge de 1 an. Contractée en fin de grossesse, une varicelle néonatale, infection potentiellement grave, est possible. De plus la varicelle chez l'adulte peut se compliquer d'une pneumopathie, qui peut être plus sévère chez la femme enceinte en particulier au 3^{ème} trimestre de la grossesse¹.

Une vaccination contre cette infection reposant sur l'administration d'un virus vivant atténué de la varicelle est disponible en France depuis 2003. La souche sauvage du virus pouvant provoquer une embryopathie, la question de l'impact de cette vaccination à base de virus vivant atténué chez une femme enceinte se pose.

Cet article fait le point sur l'état des connaissances relatif aux expositions par inadvertance au vaccin contre la varicelle en cours de grossesse. Nous aborderons également le sujet de la protection maternelle, fœtale et néonatale innée et acquise contre la varicelle ainsi que les informations sur ce vaccin chez la femme qui allaite.

Vaccins sur le marché en France

Les vaccins disponibles actuellement, Varivax® et Varilix®, sont composés de virus atténués produits sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) à partir de la souche OKA. Le schéma vaccinal recommandé varie en fonction du vaccin utilisé et consiste en deux doses espacées de 4 à 8 semaines pour le Varivax® ou de 6 à 10 semaines pour le Varilix®.

Les effets indésirables les plus communément rapportés sont des réactions au point d'injection (douleur, rougeur), de la fièvre et des éruptions vésiculeuses/varicelliformes.

La vaccination contre la varicelle est recommandée² chez les femmes en âge de procréer sans antécédent clinique de varicelle, notamment pour celles ayant un projet de grossesse, ainsi que dans les suites d'une première grossesse. Un contrôle sérologique préalable peut être réalisé afin de confirmer ou d'infirmer la séronégativité.

Le calendrier vaccinal² précise, en concordance avec les autorisations de mise sur le marché respectives de Varivax® et de Varilix®, que la vaccination contre la varicelle est contre indiquée pendant la grossesse et qu'une grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. De même, il est précisé qu'il convient de conseiller aux femmes qui viennent d'être vaccinées et ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet d'un mois. Pour les femmes vivant avec le VIH, le calendrier vaccinal² indique que la grossesse doit être évitée dans les deux mois suivant la vaccination.

Jusqu'en 2012, le délai recommandé en Europe entre la vaccination et la conception était de 3 mois. Celui-ci a ensuite été porté à 1 mois. Cette modification faisait suite aux discussions tenues en 2013 à l'Agence Européenne des Médicaments au cours desquelles le Comité européen des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) a réexaminé les vaccins monovalents et multivalents contre la rougeole, les

oreillons, la rubéole et la varicelle³⁻⁵. Sur la base des données disponibles et conformément aux recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2007 et de l'OMS en 2011, le CHMP considérait alors qu'il y avait suffisamment de données pour réduire la période post-vaccination au cours de laquelle la grossesse doit être évitée, celle-ci passant de 3 mois à 1 mois.

Protection maternelle, et fœtale et néonatale, innée et acquise, contre la varicelle

Plus de 99% des adultes et adolescents atteignent un titre d'anticorps protecteur contre la varicelle 4 à 6 semaines après avoir reçu la 2^{ème} dose de vaccin⁶. En immunisant les femmes en âge de procréer contre la varicelle, on attend de leur vaccination qu'elle prévienne la survenue de cette maladie qui peut être sévère notamment en cours de grossesse et qu'elle protège ainsi leur fœtus contre la survenue d'un SVC. Par ailleurs, la présence d'anticorps vaccinaux est en théorie attendue chez un nouveau-né de mère vaccinée avant sa grossesse, grâce au transfert placentaire des immunoglobulines maternelles IgG⁷.

Il a été documenté que les anticorps développés contre la varicelle sauvage présents chez une femme enceinte sont également présents chez le nouveau-né. Il n'y a pas d'étude concernant les anticorps vaccinaux contre le virus de la varicelle mais pour d'autres vaccins cette présence a été observée, toutefois avec une durée plus courte dans les populations vaccinées⁸. La durée moyenne de protection d'un enfant né d'une femme immunisée contre le virus sauvage de la varicelle a été estimée à environ 3 mois par deux études menées en Europe. La première, conduite aux Pays Bas a rapporté l'existence d'une forte corrélation entre les titres d'anticorps maternels et les titres mesurés au sang de cordon, ainsi qu'une durée de protection contre la varicelle de 3,4 mois chez les nourrissons⁸. La seconde, une étude de cohorte prospective Belge avait inclus plus de 200 dyades mères- enfants suivis jusqu'à 12 mois⁹. Alors que l'étude confirmait un niveau de séropositivité très élevé chez les mères (98%), dont aucune n'avait été vaccinée, les niveaux d'anticorps dans le sang du cordon étaient, comme attendu, fortement corrélés avec les titres maternels (moyenne géométrique 625 mIU/ml Intervalle de confiance à 95%, IC95% (536–727) chez les mères, 588 IC95% (496–698) au sang de cordon). A la naissance 94% des nouveaux nés présentaient des anticorps maternels. Toutefois la séropositivité diminuait rapidement chez les nourrissons, ainsi à 6 mois seuls 12% des enfants présentaient des anticorps maternels détectables.

Vaccination par inadvertance d'une femme enceinte

Données animales

Les données précliniques sont lacunaires. Le résumé des caractéristiques du produit du Varivax® indique que les études de tolérance pré-cliniques classiques n'ont pas été effectuées¹⁰, et celui du Varilrix® que « les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base des tests conventionnels de sécurité effectués chez les animaux¹¹ ». Or, en pratique, le vaccin Varilrix® a été approuvé pour la première fois en Europe en 1994, avant l'adoption par l'EMA de la note d'orientation sur les essais précliniques, pharmacologiques et toxicologiques des vaccins entrée en vigueur en 1998¹². Par conséquent, les études de toxicité selon les bonnes pratiques de laboratoire n'ont pas été réalisées.

Données cliniques

Au regard du risque théorique de syndrome de varicelle congénitale liée à la souche vaccinale en cas de vaccination par inadvertance en cours de grossesse, lors de la commercialisation du

vaccin aux Etats-Unis (Varivax®), en 1995, un observatoire des grossesses exposées a été mis en place par le laboratoire Merck en collaboration avec le CDC¹³.

Les grossesses étaient signalées au laboratoire par un professionnel de santé ou par un particulier. Ont été incluses dans l'observatoire entre 1995 et 2013, sur la base du volontariat, les femmes enceintes ayant reçu un vaccin Varivax® dans les 3 mois précédant la conception ou en cours de grossesse, à la condition que la vaccination ait été faite aux USA ou au Canada, qu'un professionnel de santé ait été identifié et qu'un identifiant de la patiente permette d'assurer un suivi de la grossesse et de son issue.

L'objectif principal de cet observatoire était de décrire la survenue de syndromes de varicelle congénitale vaccinale parmi les grossesses exposées au vaccin Varivax®. Les objectifs secondaires étaient de décrire la survenue de malformations congénitales, morts fœtales in utero (MFIU), interruptions de grossesse et fausses couches spontanées (FCS) dans les suites de cette vaccination en cours de grossesse. Les malformations étaient définies selon le Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program du CDC et classées en majeures ou mineures. Les observations étaient revues par des médecins et éventuellement par un généticien, et elles étaient classées selon (1) le mode de signalement prospectif ou rétrospectif (selon que l'issue de la grossesse/l'état du fœtus-nouveau-né était connue ou non lors du recrutement), (2) le statut sérologique pour le VZV de la femme avant la vaccination (séronégatif, séropositif ou inconnu, ces derniers étant ensuite considérés ensemble), (3) la chronologie d'exposition de la 1^{ère} dose de vaccin reçue par rapport à la date des dernières règles (DDR), avec définition de 3 périodes de risque pour le SVC (haut risque au 1^{er} trimestre (T1) (0-13 SA) ou au 2^{ème} trimestre (T2) 14-27 SA), risque moyen au 3^{ème} trimestre (T3) (28 -42 SA) ou ≤ 30 jours avant DDR, risque faible > 30 jours avant DDR).

Les résultats issus de l'exploitation de l'observatoire ont été régulièrement publiés¹⁴⁻¹⁶. En octobre 2013 ce dispositif a été clos devant la raréfaction des inclusions de femmes enceintes séronégatives pour la varicelle vaccinées par inadvertance, la couverture vaccinale ayant progressé dans la population¹⁷. Sur la période d'activité de l'observatoire (18 ans), 2269 cas de femmes exposées au vaccin varicelle fortuitement au cours des 3 mois précédant la DDR ou pendant la grossesse ont été rapportés, dont 1601 (71%) ont été incluses (1522 prospectivement et 79 rétrospectivement)¹⁶.

Dans le suivi prospectif, les issues de grossesses étaient connues pour 966 femmes (428 exposées à T1), dont huit grossesses gémellaires et une grossesse triple, soit au total 976 issues qui se répartissaient en 819 naissances, 95 FCS (77% à T1), 60 interruptions de grossesses, une MFIU à 23 SA (étiologie non précisée, examen fœtopathologique semblant normal sans lésions évocatrices de varicelle, avec cultures du foie et de la rate fœtaux négatives pour le VZV), une grossesse extra-utérine (Tableau 1). Vingt et une malformations majeures (dont cinq sont des anomalies chromosomiques) étaient rapportées, sans aucun tableau consistant avec un SVC, en particulier lorsque l'on considérait uniquement les issues des 190 femmes séronégatives (deux grossesses gémellaires) qui sont les plus pertinentes pour l'évaluation de ce risque, et notamment parmi les 98 nouveau-nés dont les mères séronégatives avaient reçu le vaccin pendant T1 ou T2 (période à haut risque). Les quatre malformations majeures décrites chez ces enfants ne révélaient pas de tableau malformatif particulier (polydactylie post-axiale, hypospadias, tétralogie de Fallot, pectum excavatum). A noter que selon la classification des malformations EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies)¹⁸, le pectum excavatum n'est pas une malformation majeure.

De même, dans les grossesses rapportées rétrospectivement (78 issues de grossesse connues dont 18 chez des femmes séronégatives : 15 naissances, 19 FCS, cinq interruptions, trois

MFIU), il n'apparaissait ni observation évocatrice de SVC ni tableau malformatif particulier parmi les 11 fœtus/nouveau-nés malformés.

Au-delà des données issues de l'observatoire, une publication dont l'interprétation reste délicate rapportait l'observation d'une patiente séronégative vaccinée dans le cadre de ses études d'infirmière, environ deux semaines après ses dernières règles¹⁹. Lors de la surveillance échographique à 15 SA, de multiples calcifications ont été mises en évidence dans le foie et les reins fœtaux, ainsi qu'un œdème sous cutané modéré abdominal, sans ascite. Une interruption de grossesse a été réalisée. Le bilan maternel (toxoplasmose, cytomégalovirus, herpès simplex virus, parvovirus B19, syphilis) était négatif, la patiente était immunisée pour la rubéole, et de groupe sanguin O+ sans présence d'anticorps. L'examen foetopathologique a été décliné par la patiente, ainsi que le recrutement au sein de l'observatoire. Dans cette observation, en raison de l'absence de recherche du virus de la varicelle dans le liquide amniotique et dans les tissus fœtaux, et de l'absence d'examen foetopathologique, un lien entre la vaccination maternelle contre la varicelle et les atteintes fœtales visualisées à l'échographie ne peut être établi.

Par ailleurs, le CRAT a recueilli prospectivement les issues de 50 grossesses exposées par inadvertance à un vaccin contre la varicelle dans les semaines précédant la grossesse ou au cours de celle-ci. Elles se répartissent en 39 enfants normaux, six FCS et cinq interruptions volontaires de grossesse. Le statut sérologique n'était connu que pour une seule patiente, séronégative, vaccinée à 2 SA (enfant normal).

Au total, les données chez les femmes enceintes exposées au vaccin contre la varicelle sont peu nombreuses chez les femmes séronégatives mais à ce jour aucun syndrome de varicelle congénitale n'a été rapporté et il n'est retenu aucun autre effet malformatif attribuable à ce vaccin.

Sécurité relative aux vaccins dirigés contre le virus de la varicelle pendant l'allaitement

Les données publiées relatives à la réalisation d'une vaccination maternelle en cours d'allaitement restent à ce jour limitées.

L'ADN du virus VZV sauvage a été mis en évidence dans le lait maternel chez deux patientes atteintes de varicelle^{20 21}.

En ce qui concerne le virus vaccinal, une étude préliminaire rapportée en abstract n'a pas retrouvé de séquence de gène du VZV dans le colostrum de deux femmes vaccinées en post-partum²². Une autre étude a inclus 12 femmes séronégatives vaccinées en poursuivant l'allaitement de leur enfant âgé de plus de six semaines au moment de la 1^{ère} injection²³. Une recherche du VZV par PCR (prévue pour pouvoir distinguer le virus sauvage du virus vaccinal) a été réalisée sur les prélèvements de lait effectués tous les deux jours pendant 21 jours après chaque dose de vaccin et s'est révélée négative dans tous les prélèvements. La séroconversion avait bien eu lieu chez toutes les mères dès la 1^{ère} injection vaccinale. De plus un prélèvement sanguin (sur papier) a été réalisé chez les 12 enfants un mois après la 2^{ème} dose pour dosage d'IgG contre la varicelle, complété pour six d'entre eux par une PCR. Tous les dosages réalisés chez les enfants sont revenus négatifs (IgG et PCR). Une femme a eu un rash avec des vésicules après la 1^{ère} injection, la PCR n'a pas retrouvé de virus vaccinal dans les vésicules, mais la patiente n'a pas voulu poursuivre la vaccination. Aucun des enfants n'a développé d'éruption.

Une observation décrit la survenue d'une éruption vésiculeuse chez un nouveau-né âgé de 25 jours, après la vaccination au 3^{ème} jour post-partum de sa mère séronégative²⁴. L'enfant traité par aciclovir oral a guéri en une semaine, sans survenue de fièvre ni de complication. La PCR sur le liquide des vésicules a retrouvé de l'ADN du virus vaccinal. Bien que recevant un peu de lait maternel tiré (quatre fois par jour), l'enfant était nourri principalement au biberon et compte tenu des données publiées citées précédemment, les auteurs ont jugé peu probable une contamination de l'enfant via le lait.

Par ailleurs, sur la base des éléments disponibles, le CDC²⁵, qui recommande la vaccination en post-partum des femmes séronégatives pour la varicelle, précise qu'en cas de vaccination d'une femme allaitante, l'allaitement peut être poursuivi. Il existe donc un recul d'utilisation pour ce vaccin en cours d'allaitement, et il n'est pas à ce jour rapporté d'évènement grave chez des enfants allaités par des mères recevant ce vaccin.

En conclusion

En pratique en prévision d'une grossesse il est recommandé de vacciner contre la varicelle une femme n'ayant pas d'antécédent clinique de cette maladie, tout en évitant une conception dans le mois qui suit la vaccination. Par ailleurs ce vaccin ne doit pas être administré à une femme enceinte. Au regard des données disponibles, on pourra toutefois rassurer une patiente quant aux risques embryo-foetaux du vaccin contre la varicelle en cas de découverte d'une grossesse après vaccination fortuite. Enfin, dans le contexte de données publiées limitées mais avec un certain recul d'usage, la vaccination contre la varicelle est envisageable chez une femme qui allaite quand un bénéfice à court/moyen terme est attendu (contage varicelle, projet de grossesse ...).

Références

1. Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermorvant-Duchemin E, Frange P, et al. [Varicella-zoster virus and pregnancy]. *Presse Med.* 2014;43:665–75.
2. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report ProQuad. Measles, mumps, rubella and varicella vaccine (live) [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/proquad-h-c-622-a20-0060-epar-assessment-report-article-20_en.pdf
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report Monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccines [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/monovalent-multivalent-measles-mumps-rubella/varicella-vaccines-article-31-referral-assessment-report_en.pdf
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the Marketing Authorisations of the measles, mumps, rubella and varicella containing vaccines [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/monovalent-multivalent-measles-mumps-rubella/varicella-vaccines-article-31-referral-annex-ii_en.pdf
6. Var : vaccin contre la varicelle - Vaccins - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/var-vaccin-contre-la-varicelle/>
7. Elefant E. [Placental immunoglobulin transfer]. *Bull Acad Natl Med.* 2012;196:1601–12.
8. Waaijenborg S, Hahné SJM, Mollema L, Smits GP, Berbers GAM, van der Klis FRM, et al. Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *J Infect Dis.* 2013;208:10–6.
9. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Aerts M, Van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. *Vaccine.* 2011;29:2222–6.
10. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Varivax [Internet]. [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69201849&typedoc=R>
11. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Varilrix. [Internet]. [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62521070&typedoc=R>
12. European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-preclinical-pharmacological-toxicological-testing-vaccines_en.pdf
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Establishment of VARIVAX pregnancy registry. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996;45:239.
14. Shields KE, Galil K, Seward J, Sharrar RG, Cordero JF, Slater E. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol.* 2001;98:14–9.

15. Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Seward JF, Rasmussen SA, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S178-184.
16. Willis ED, Marko AM, Rasmussen SA, McGee M, Broder KR, Marin M. Merck/Centers for Disease Control and Prevention Varicella Vaccine Pregnancy Registry: 19-Year Summary of Data From Inception Through Closure, 1995-2013. *J Infect Dis.* 2022;226:S441-9.
17. Marin M, Willis ED, Marko A, Rasmussen SA, Bialek SR, Dana A, et al. Closure of varicella-zoster virus-containing vaccines pregnancy registry - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:732-3.
18. EUROCAT. Guidelines for data registration. Guide_1.5_Chapter_3.5 [Internet]. [cited 2023 Mar 16]. Available from: https://eu-rdplatform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_3.5_June_2022.pdf
19. Apuzzio J, Ganesh V, Iffy L, Al-Khan A. Varicella vaccination during early pregnancy: a cause of in utero miliary fetal tissue calcifications and hydrops? *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10:159-60.
20. Yoshida M, Tezuka T, Hiruma M. Detection of varicella-zoster virus DNA in maternal breast milk from a mother with herpes zoster. *Clin Diagn Virol.* 1995;4:61-5.
21. Karabayir N, Yaşa B, Gökçay G. Chickenpox infection during lactation. *Breastfeed Med.* 2015;10:71-2.
22. Dolbear GL, Moffat J, Falkner C, Wojtowycz M. A Pilot Study: Is Attenuated Varicella Virus Present in Breast Milk After Postpartum Immunization? *Obstetrics & Gynecology.* 2003;101:47S.
23. Bohlke K. Postpartum varicella vaccination: is the vaccine virus excreted in breast milk? 1. *Obstetrics & Gynecology.* 2003;102:970-7.
24. Kluthe M, Herrera A, Blanca H, Leung J, Bialek SR, Schmid DS. Neonatal vaccine-strain varicella-zoster virus infection 22 days after maternal postpartum vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:977-9.
25. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1-40.

Tableau. Issues des grossesses exposées au vaccin Varivax® (recueil prospectif), dont malformations congénitales majeures (adapté de Willis 2022).

Issues de grossesses	Tous statuts sérologiques	Séropositives ou séroinconnues	Séronégatives
Total	976°	784	192
dont MCM*	16* (14~)	11*(10~)	5* (4~)
Naissances	819	655	164
dont MCM*	14* (12~)	10* (9~)	4* (3~)
Fausse couches spontanées	95	79	16
Interruptions de grossesse	60	48	12
dont MCM*	2*	1*	1*
Mort fœtales in utero	1	1	0
Grossesses extra-utérines	0	1	0

° 966 grossesses dont 8 gémellaires et une grossesse triple

* MCM : malformation congénitale majeure, anomalies chromosomiques exclues

~ Nombre de MCM selon la classification Eurocat